

Travail de la Clinique des Maladies Infectieuses
Professeur M. JANBON

L'ICTÈRE DE LA STREPTOMYCOTHÉRAPIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le mai 1950

par

JEAN DESFOUR

né le 24 Juin 1923 à Mauguio (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, Professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		TURCHINI, Professeur.		
		BALMÈS, Professeur agrégé.		
		PASSOUANT, Professeur agrégé		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)
1950

DESFOUR (Jean)

L'ictère de la streptomycothérapie. —
Montpellier, Imprimerie de la Charité,
1950, 75 pages, 14 hors-texte.

(Thèse Médecine, Montpellier, 1950,
n° 22.)

DESFOUR (Jean)

L'ictère de la streptomycothérapie. —
Montpellier, Imprimerie de la Charité,
1950, 75 pages, 14 hors-texte.

Thèse Médecine, Montpellier, 1950,
n° 22.)

DESFOUR (Jean)

L'ictère de la streptomycothérapie. —
Montpellier, Imprimerie de la Charité,
1950, 75 pages, 14 hors-texte.

(Thèse Médecine, Montpellier, 1950,
n° 22.)

DESFOUR (Jean)

L'ictère de la streptomycothérapie. —
Montpellier, Imprimerie de la Charité,
1950, 75 pages, 14 hors-texte.

Thèse Médecine, Montpellier, 1950,
n° 22.)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail de la Clinique des Maladies Infectieuses

Professeur M. JANBON

L'ICTÈRE
DE LA
STREPTOMYCOTHÉRAPIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le mai 1950

par

JEAN DESFOUR

né le 24 Juin 1923 à Mauguio (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, Professeur, <i>Président</i> . TURCHINI, Professeur. BALMÈS, Professeur agrégé. PASSOUANT, Professeur agrégé	}	<i>Assesseurs</i>
---------------------------	---	---	---	-------------------

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)
1950

PERSONNEL DE LA FACULTE

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales ..	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD <i>doyen.</i>
—	BOULËT.
Clinique chirurgicale	—
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	FUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hygiène du 1 ^{er} âge ..	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	TRUC.
Clinique gynécologique	AIMES.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Charges de cours (Prof sans chaire) :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE,
VIREs, VILLARD, GRYNFELT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET.

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

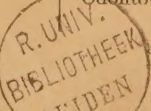
MM.	MM.
Chimie	BÉNÉZECH.
Physiologie	LOUBATIÈRES, <i>agr.</i>
Analogie pathol. ...	CAZAL, <i>agr.</i>
Pharmacologie	HARANT, <i>profess</i>
Pharmacol. et thér.	SERRE, <i>agrégé.</i>
Médecine experim. ..	PASSOUANT.
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agrég.</i>
—	SERRE, <i>agrégé.</i>
Path. neurologique ..	LAFON, <i>agrégé.</i>
— respiratoire ..	BALMÈS, <i>agrégé.</i>
—	—
—	Neuro-chirurgie
—	Clin. de la tuberc. ...
—	Cl. gastro-entér.
—	Pathologie chirur. ..
—	—
—	—
—	Obstétrique
—	Stomatologie

MM.

GROS, *agr.*
VIDAL, *professeur.*
BAUMEL, *prof.*
LAPEYRIE, *agrégé.*
JOYEUX, *agrégé.*
NÈGRE, *agr.*
COLL de CARRERA,
agrégé libre.
HOUPERT, *agr.*

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
Physiologie	LOUBATIÈRES.
Chimie	BÉNÉZECH.
Microbiologie	RENOUX.
Médecine	BOUCOMONT.
—	SERRE.
—	BALMÈS.
—	CAZAL.
—	PASSOUANT.
—	—
—	Neuro-psychiatrie ..
—	Chirurgie
—	—
—	—
—	Neuro-chirurgie
—	Odonto-Stomatol ...



A MA FEMME ET A MES PARENTS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

Professeur de Thérapeutique et matière médicale
à la Faculté de Médecine de Montpellier

*Qui a eu l'amabilité de nous inspirer
le sujet de notre thèse, et qui nous fait
le grand honneur de la présider.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BERTRAND

Ancien Interne des Hôpitaux de Montpellier
Chef de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Montpellier

*Qui a guidé nos pas tout au long
de ce travail.*

*Nous devons à son amabilité de
publier les magnifiques photographies
des lésions histologiques.*

*Qu'il veuille bien accepter ici l'ex-
pression de notre gratitude.*

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TURCHINI

Professeur d'Histologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BALMÈS

Professeur Agrégé de Pathologie respiratoire
à la Faculté de Médecine de Montpellier

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASSOUANT

Professeur Agrégé de Médecine expérimentale
à la Faculté de Médecine de Montpellier

A NOS MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

INTRODUCTION

Depuis le fonctionnement du centre de streptomycothérapie de la clinique Pasteur (novembre 1947), 9 cas d'ictères ont été observés chez des tuberculeux traités par la streptomycine. Au début leur apparition ne fut pas sans troubler les esprits ; la streptomycine dont la « toxicity » avait été soulignée par les auteurs américains, notamment FARRINGTON, n'était-elle pas en cause ? On s'aperçut bien vite qu'il s'agissait non plus d'une manifestation toxique, mais d'une hépatite infectieuse à virus.

L'avantage de la ponction-biopsie au cours de ces ictères a été de montrer des lésions identiques à celles de l'hépatite épidémique. C'est grâce à l'amabilité du Docteur L. BERTRAND que nous avons pu présenter et étudier les documents histologiques qu'il a recueillis et analysés.

Nous avons alors pu faire le rapprochement de tels faits avec les travaux expérimentaux des auteurs américains sur l'hépatite du sérum homologue (notamment les remarquables travaux de HAVENS, MAC CALLUM, NEEFE, STOKES et GELLIS).

Après J. DECOURT et ses collaborateurs, M. JANBON et L. BERTRAND présentèrent une note sur 4 cas d'ictère observés au cours de la streptomycothérapie et insistèrent sur la nature infectieuse de la maladie en se basant sur les données épidémiologiques et histologiques. Par la suite MATTEI, BENHAMOU devaient rapporter des cas analogues. Depuis, la notion d'ictère de la streptomycine est devenue classique. Cependant les discussions à son sujet, notamment sur le virus et sur ses rap-

ports avec l'hépatite épidémique et les autres hépatites d'inoculation, ne sont pas closes ; c'est l'objet de ce travail de faire une mise au point de la question. Un rappel préliminaire des hépatites d'inoculation, en révélant leur condition d'apparition, nous permettra de les comparer aux ictères de la streptomycine ; l'étude des rapports avec l'hépatite épidémique situera ces ictères dans le vaste cadre des hépatites à virus.

Voici le plan que nous nous proposons de suivre pour cet exposé :

CHAPITRE I. Historique des ictères par inoculation thérapeutique.

- Ictères sériques homologues.
- Ictères de la seringue.

CHAPITRE II. Les faits.

- Observations cliniques.
- Etude histologique.

CHAPITRE III. Interprétation des faits.

- La streptomycine est-elle toxique pour le foie ?
- Arguments en faveur de la nature infectieuse.
- Mécanisme de l'infection.

CHAPITRE IV. Rapports avec l'hépatite épidémique.

- Etude de la période d'incubation.
- Etude de la répartition du virus et de la durée de contagiosité.
- Etude du mode de transmission.
- Etude de l'immunité croisée.

CHAPITRE V. Conclusion et Prévention.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES ICTÈRES PAR INOCULATION THÉRAPEUTIQUE

L'accroissement soudain du nombre de cas d'hépatites infectieuses durant la dernière guerre (1939-1945), qui se manifesta aussi bien sur les théâtres d'opérations que dans la population civile, a provoqué à nouveau de nombreux travaux sur ce sujet. Les résultats de ces recherches ainsi que les divers rapports cliniques ont permis de dissocier cette maladie en deux groupes d'étiologie distincte. Sous le nom d'**hépatite infectieuse** on a groupé des maladies probablement identiques ou voisines et qui sont connues sous les appellations différentes d' « ictère catarrhal », « hépatite épidémique ou ictère épidémique infectieux », « hépatite infectieuse ». Sous le nom d'**hépatite d'inoculation** on a rassemblé deux groupes apparemment différents d'ictères. D'un côté les ictères post-vaccinaux, post-sérothérapiques, post-transfusionnels, dénommés par les auteurs anglo-saxons : *ictère sérique homologue* (homologous serum jaundice) ; d'un autre côté les ictères après arsénothérapie, après chrysothérapie, après vaccination à l'anatoxine tétanique, après pénicilline, groupés sous le nom d'*ictère de la seringue*.

ICTÈRES SÉRIQUES HOMOLOGUES

Ictère post-vaccinal

Dès 1937 FINDLAY et MAC CALLUM observaient 89 cas d'ictères parmi 3.100 sujets, immunisés contre la fièvre jaune, trois mois après la vaccination. La symptomatologie, les réactions immunologiques et l'enquête épidémiologique permirent aux auteurs d'attribuer cette hépatite aiguë à une origine autre que le vaccin. En 1942 plus de 28.000 cas d'ictères dont 60 mortels, ont suivi l'administration de certains lots de vaccin anti-amaryl, rendu obligatoire dans l'armée américaine ; en raison de l'immobilisation d'effectifs importants une enquête épidémiologique sérieuse fut entreprise. Elle permit d'incriminer la qualité du vaccin ; le sérum humain nécessaire à sa fabrication provenait de donneurs ayant un passé ictérique pour tous les lots hautement ictérogènes (c'est-à-dire ayant provoqué plus de 10 cas de jaunisse pour 1.000 doses utilisées). L'allure clinique était identique à celle de l'ictère épidémique banal et son évolution bénigne, la guérison survenant dans la règle au bout de 4 à 6 semaines. En 1943 OLIPHANT et FINDLAY montraient la présence d'un agent ictérogène dans le sang d'individus en incubation d'hépatite avec ictère résultant d'une injection de « vaccin fièvre jaune » ; ce dernier fabriqué aux Etats-Unis contenait du sérum humain. Les auteurs signalent que, « l'inoculation parentérale à des volontaires du sang de malades atteints d'ictère post-vaccinal reproduit la maladie chez la plupart d'entre eux après incubation de 2 à 4 mois » ; il est possible, disent-ils, « de retransmettre la maladie à de nouveaux volontaires ». La nature infectieuse de l'hépatite post-vaccinale était ainsi démontrée.

Au même moment MAC CALLUM et BAUER en Angleterre confirmaient les théories précédentes en montrant qu'un agent ictérogène était présent dans le sérum humain supposé normal prélevé à une banque de sang et utilisé pour faire des stocks

(ictérigènes) de « vaccin fièvre jaune ». Si l'on remarque que 100 cm³ de sérum suffisent pour préparer un stock important de vaccins, la dissémination du virus s'explique. La répartition d'un même lot de sérum de convalescent sur un plus petit nombre d'individus explique que l'on rencontre plus rarement des épidémies d'ictères consécutives à l'injection de sérum de convalescent de rougeole (PROPERT et MORGAN), de coqueluche (BEESON, NEEFE et MAC FARLAN), d'oreillons (CHESNEY et MAC FARLAN).

Ictère post-transfusionnel

L'utilisation sur une grande échelle de transfusion de sang et de plasma pour la réanimation des grands blessés, provoqua l'apparition d'un nombre important d'ictères d'origine sérique étudiés par les auteurs anglo-saxons sous le nom d' « homologous serum jaundice ». La preuve de la nature infectieuse de ces ictères avait déjà été faite par R. et W. JUNET en 1938, à la clinique médicale de Genève : un donneur de sang fait un ictère catarrhal typique quelques jours après avoir fourni du sang. 37 jours après la transfusion la malade transfusée fut atteinte à son tour d'un ictère catarrhal cliniquement superposable à celui du donneur. Depuis, d'autres observations ont été rapportées ; GROSSMAN signale 103 cas d'ictères sur 538 blessés transfusés posant ainsi un véritable problème aigu. Une distinction doit cependant être faite ; si la transfusion de sang frais, à partir d'un seul donneur, comporte des risques de transmission comme ce fut le cas pour la malade de R. et W. JUNET, il est évident que l'injection de plasma desséché ou de sang conservé, provenant de plusieurs donneurs, augmente les chances de diffusion d'hépatite. C'est ainsi que LOUTIT et MAUNSELL ne signalent aucun cas d'ictère chez 213 malades transfusés avec du sang total ; SHEINBERG, un ictère toutes les 200 transfusions et un ictère pour 80 injections de plasma ; SPURLING, SHONE et VAUGHAN 7 p. 100 d'ictères (77 cas sur 1.054) après injection de plasma ou de sérum, pas d'ictère post-transfusionnel. SHEINBERG, KINNEY et JANE-

way ont recherché à l'aide de questionnaires le ou les donneurs infectieux pour un lot de sang : sur 15 donneurs, 2 avaient un passé ictérique infectieux. Si la symptomatologie est identique à celle de l'ictère épidémique et de l'ictère post-vaccinal, la mortalité est cependant supérieure car la transfusion est habituellement destinée à des sujets en état de moindre résistance. Tout récemment les applications thérapeutiques des éléments séparés du sang (surtout le fibrinogène et la thrombine) ont failli être compromises par l'apparition d'un nombre croissant d'ictères chez des sujets ayant reçu l'une ou l'autre de ces fractions sanguines.

ICTÈRES DE LA SERINGUE

La transmission de germes infectieux divers par l'intermédiaire de la seringue est responsable d'un certain nombre de maladies ; parmi celles-ci les ictères occupent une place importante, si ce n'est la première. Aussi groupe-t-on sous le nom d'« ictères de la seringue » un certain nombre d'hépatites d'inoculation dans lesquelles la maladie est transmise par le matériel d'injection insuffisamment stérilisé ou souillé par des injections en série ; ceci, à première vue, paraît les différencier des hépatites sériques où le virus hépatotrope est véhiculé par le sérum humain après stockage. Il s'agit ici d'ictères dus à l'inoculation accidentelle de virus hépatotrope par une seringue, une aiguille, une lancette ou tout autre instrument de ponction insuffisamment stérilisé, ayant antérieurement servi au traitement d'un porteur ignoré de ce virus. Le rôle du produit d'injection est ici hors de cause et ne contient aucun virus avant son introduction dans la seringue.

Ictère après arsénothérapie

Longtemps attribués à l'action toxique de l'arsenic ou, par MILLIAN, à une origine « biotrope », ces ictères sont classés actuellement dans le cadre des *hépatites d'inoculation*. MARSHALL

le premier avait soutenu la thèse de l'origine infectieuse. MAC CALLUM expérimenta sur des volontaires humains : à 10 sujets il injecta par voie sous-cutanée le sérum d'un malade qui fit un ictère la 14^e semaine de son traitement. Des symptômes apparurent chez 7 volontaires dans un délai de 35 à 60 jours et l'ictère apparut 42 à 70 jours plus tard. Des essais réalisés pour retransmettre la maladie à 17 autres volontaires par lavages nasopharyngés avec du matériel collecté sur les amygdales, échouèrent. Dans une 2^{me} série d'expériences, le cas initial était un homme ayant eu l'hépatite infectieuse en 1943 ; en 1944, après un traitement par l'arsenic, il fit un nouvel ictère, son sérum fut alors inoculé à 9 volontaires par voie sous-cutanée et 5 firent un ictère dans un délai de 45 à 80 jours. Ses fèces après traitement étaient données à boire, en suspension dans du jus d'orange, à 20 volontaires ; cette suspension fut également inoculée dans le nez et le pharynx de 6 sujets, aucun ne devint ictérique. Sept à huit semaines plus tard, 15 d'entre eux burent des fèces non traitées, collectées chez des volontaires de la première expérience pendant les périodes pré-ictériques et ictériques, aucun cas d'ictère ne se déclara. SALAMAN et SHEEHAN constatent la complète disparition de ces ictères si l'on utilise pour chaque malade une seringue individuelle.

Autres ictères thérapeutiques

Des rapports d'un peu partout précisent cette nouvelle pathologie de la seringue. CAPPS, SBOROV, SCHEIFFLY rapportent l'apparition d'une épidémie d'hépatites résultant apparemment de la technique des « multiples doses par seringue » (chaque seringue contenant 10 doses de vaccin) au cours de l'administration intra-musculaire d'anatoxine tétanique. Cent dix malades reçurent l'anatoxine, 20 p. 100 contractèrent une hépatite aiguë ; 5 p. 100 des autres furent reconnus infectieux mais la plupart d'entre eux ne présentaient pas de symptômes suffisants pour aller consulter un médecin. MORTON a observé 64 cas d'hépatite parmi 338 hommes traités dans une clinique de maladies vénériennes. La période d'incubation variait de 100 à

200 jours, l'enquête révéla que la stérilisation était « inadéquate » avec un nombre de seringues insuffisant. MALMROS, WILLANDER et HERNER, à la clinique médicale de Lund, ont signalé une épidémie d'hépatites parmi les diabétiques traités ; une étude complète établit que le virus de la maladie avait été transporté et inoculé d'un malade à un autre lors des prélèvements de sang en série pour glycémie. Les auteurs proposent un instrument spécial qui éviterait ce risque. DROLLER, en 1943, rapporte 65 cas d'ictères sur 450 diabétiques traités dans une clinique, avec 2 décès par atrophie jaune du foie ; les mesures prises pour faire effectuer correctement les prises de sang amenèrent la fin de l'épidémie. SHEEHAN accuse la lancette de Bensaude, insuffisamment stérilisée, d'être à l'origine d'une épidémie d'hépatites au cours de prélèvements pour sédimentation globulaire. Dans ces cas on ne peut faire intervenir la nocivité du produit, la pathologie de la seringue est bien une réalité.

Ictère après mycothérapie

En somme tous ces exemples sont dus à l'extrême généralisation des prises de sang et des traitements administrés par voie parentérale. Si l'on tient compte du fait que la pratique toute nouvelle de la mycothérapie nécessite des injections répétées, afin de conserver une concentration suffisante d'un médicament qui s'élimine très rapidement, il n'est pas étonnant qu'une telle pratique puisse s'accompagner de l'accident décrit plus haut : la transmission d'un virus ictérigène.

L. HOWELLS et KEHR, en janvier 1946, publient 47 cas d'hépatites avec ictère survenus chez les sujets d'un centre de maladies vénériennes traités par la pénicilline. Environ 1/5 des malades soumis à ce traitement présentèrent une hépatite dont la durée d'incubation varia de 62 à 157 jours ; hormis 8 cas, l'évolution fut banale. La distribution était la suivante : 27 blennorragies, 1 urétrite non vénérienne, 1 adénite, 1 plaie pénétrante de l'épaule, 14 syphilis, 1 gingivite de Vincent, 1 abcès du front, 1 impétigo. Sur ces 47 malades, 36 reçurent

leurs injections à la même clinique, les 11 autres, dans des unités médicales différentes. Pour les 47 cas les périodes de traitement s'étendent du 12 décembre 1944 au 27 avril 1945. La durée moyenne de l'ictère est de 21 jours (min. 10 j., max. 29 j.), les caractères cliniques sont identiques à ceux de l'hépatite infectieuse vue à la même période. L'enquête a prouvé que la même seringue servait pour 5 malades, les seringues étaient stérilisées par ébullition mais pas nécessairement entre chaque injection. Les auteurs concluent que la pénicilline n'est pas la cause directe de l'hépatite, celle-ci est due à un agent ictérogène, virus, transmis par une technique d'injection imparfaite ; à leur avis, une observation plus approfondie conduirait à reconnaître beaucoup plus de cas. Au mois de novembre 1946 R.R. HUGHES signale que sur 124 malades traités pour hépatite dans un hôpital militaire de campagne, 36 avaient reçu de la pénicilline les mois précédents, l'incubation moyenne était de 100 jours. L'auteur conclut à la transmission possible du virus par la seringue et montre expérimentalement qu'une seringue peut se contaminer par une seule injection intramusculaire de 1 cm³ pratiquée sur un sujet porteur de virus — en particulier si ce dernier contracte fortement le muscle dans lequel se fait l'injection. — MENDELSSON et WITTS, en 1945, étudient le mécanisme de contamination de la seringue au cours des prises de sang et, en 1948, MALMROS et WILLANDER reprennent cette expérience en se plaçant le plus près possible des conditions physiologiques. Enfin, une très belle observation, rapportée par MOLLARET et REILLY, illustre de façon très précise la transmission par la seringue d'une infection à *hemophilus influenzae* au cours de la mycothérapie.

* * *

La plupart des auteurs ont été frappés par la symptomatologie identique des hépatites d'inoculation et de la maladie épidémique survenant spontanément au point que le diagnostic est souvent resté incertain. Quelques différences cependant ont fait soupçonner l'existence de deux maladies d'étiologie dis-

tincte : tout d'abord une période d'incubation beaucoup plus longue qui tient peut-être au mode d'inoculation différent (FINDLAY, OLIPHANT) ; un mode de transmission qui n'est pas superposable, expérimentalement tout au moins NEEFE et STOKES n'ont pas pu transmettre par voie orale ni par voie rhino-pharyngée l'hépatite d'inoculation. Les résultats d'HAVENS sont identiques et confirment les données épidémiologiques qui ne reconnaissent aucun cas de transmission directe d'homme à homme, la seule transmission expérimentale possible, réalisée par OLIPHANT et par la plupart des auteurs, réside dans l'injection à des volontaires de sérum de malade par voie parentérale. La durée d'incubation varie de deux à quatre mois ; le virus est toujours absent dans les selles. On ne connaît pas d'animaux de laboratoire susceptibles de contracter cette maladie.

NEEFE, STOKES et GELLIS, HAVENS signalent une absence d'immunité croisée entre l'hépatite d'inoculation et l'hépatite infectieuse ; enfin STOKES et BLANCHARD étudiant l'action de la gamma globuline rapportent qu'elle protège contre l'hépatite épidémique alors qu'elle se borne à prolonger l'incubation de l'hépatite sérique.

Des études sur le virus, il résulte que celui de l'hépatite d'inoculation, ainsi que celui de l'hépatite épidémique, résiste plus de 60 minutes à une température de 56°C. Ces deux virus ne sont pas détruits par l'action de l'alcool, de l'éther ou du formol. Leur répartition chez les malades au cours des différentes phases de la maladie n'est pas superposable. Toutes ces différences, basées pour la plupart sur des résultats expérimentaux, posent un véritable problème en ce qui concerne la parenté de l'hépatite d'inoculation avec l'hépatite épidémique. Cette question d'importance majeure ne peut être résolue qu'après interprétation des données épidémiologiques, cliniques, expérimentales et anatomiques, aussi fera-t-elle l'objet du chapitre IV.

CHAPITRE II

LES FAITS

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation I. (N° 11.214, chambre 14.)

Manuel G..., 26 ans, est admis le 12 mars 1948 pour une tuberculose pulmonaire gauche excavée avec macro-nodules broncho-pneumoniques éparpillés sur les deux champs pulmonaires. La streptomycine est administrée du 17 mars au 16 novembre 1948 à la dose quotidienne de 2 grammes jusqu'au 9 juillet, puis de 1 g. 50 jusqu'au 30 août, enfin de 1 g. jusqu'au 16 novembre.

En cours de traitement, le 1^{er} septembre 1948, soit 5 mois et demi après son instauration (dose totale à cette date 310 g.), survient un ictère peu intense mais net, avec apyrexie, dimensions normales du foie, perte de poids (2 kg.). Les urines contiennent des sels et des pigments biliaries, les selles sont modérément décolorées, le tubage duodénal n'est pas pratiqué, enfin le taux de prothrombinémie, seul test hépatique alors pratiqué, est normal (100 p. 100). Disparition de l'ictère et reprise de poids un mois plus tard.

Observation II. (N° 11.155, ch. 14.)

Joseph P..., 26 ans, est admis le 7 février 1948 pour une miliaire tuberculeuse bronchogène. Le traitement streptomycinique est institué dès son entrée à la dose de 2 grammes par 24 heures ; il est interrompu le 15 juillet lorsque, après plus de 5 mois, le nettoyage radiologique de la miliaire est réalisé (dose totale 318 g.).

Le 5 septembre 1948, soit 50 jours après l'arrêt du traitement, alors que le malade attendait un placement sanatorial, survient un ictère franc, sans fièvre ni augmentation de volume hépatique, mais avec une perte de poids de 3 kg. Les urines sont chargées de sels et de pigments biliaires, les selles sont décolorées et le tubage duodéal ne ramène pas de bile.

Le fonctionnement hépatique est défectueux : taux de prothrombinémie 70 p. 100, Takata ++, mauvaise galactopexie. Guérison et reprise de poids un mois plus tard.

La biopsie hépatique, pratiquée par voie trans-thoracique antérieure le 10 septembre, montre de vastes infiltrats péri-portaux (lymphocytes et plasmocytes), une infiltration diffuse des travées par les mêmes éléments et une amorce de désintégration centrolobulaire.

Observation III. (N° 11.357, ch. 13.)

Gérard Z..., 22 ans, entre à la clinique Pasteur le 2 juin 1948 pour une tuberculose pulmonaire aiguë à forme de lobite supérieure droite. La streptomycine est administrée du 6 juin au 2 octobre 1948 à la dose quotidienne de 2 g. jusqu'au 16 juillet, puis de 1 g. 50 jusqu'au 30 août et de 1 g. jusqu'au 2 octobre (dose totale 184 g.). Le malade rentre chez lui en bonne voie de guérison le 4 octobre 1948 avec un pneumothorax total à entretenir.

Le 2 décembre 1948, soit 2 mois $\frac{1}{2}$ après l'arrêt du traitement, se manifeste, pour une durée de 3 semaines environ, un ictère franc, apyrétique. Les urines sont foncées et les selles entièrement décolorées. Le malade étant hors de notre portée aucune exploration fonctionnelle, ni anatomique du foie n'a pu être pratiquée. Nous avons revu le malade le 20 février 1949 en parfait état de santé avec un gain de poids considérable.

Observation IV. (N° 11.386, ch. 14.)

Jean U..., 24 ans, est admis le 18 juin 1948 avec une méningite tuberculeuse. Le traitement streptomycinique, immédiatement entrepris par injections arachnoïdiennes et musculaires, est ensuite poursuivi par la seule voie générale (2 g. par jour jusqu'au 30 août 1948 et 1 g. par la suite).

En cours de traitement, le 17 février 1949, alors que le malade est en parfait état général apparent et se lève malgré une arachnoïdite spinale cloisonnante, survient un ictère. La dose totale de streptomycine est alors de 330 g., après 8 mois de traitement ininterrompu. L'ictère est franc, sans fièvre ni hépatomégalie. On note une perte de poids de 2 kg. mais pas de rechute méningée. Les urines sont acajou, les selles décolorées et le tubage duodéal ne ramène pas de bile. L'exploration

fonctionnelle du foie donne : taux de prothrombinémie 45 p. 100, Takata + + +, test céphalin-cholestérol + + + +, test au thymol 6 unités Mac Lagan.

La biopsie hépatique pratiquée par ponction intercostale antérieure le 23 février montre d'importantes lésions interstitielles diffuses avec vastes infiltrats lympho-histio-plasmocytaires dans les espaces portes. Il existe en outre une importante dégénérescence parenchymateuse centro-lobulaire caractéristique.

Observation V. (N° 11.355.)

Germaine G..., 24 ans, entre le 1^{er} juin 1948 à la clinique Pasteur avec une méningite tuberculeuse. Le traitement par la streptomycine est entrepris aussitôt par voie arachnoïdienne et générale (2 g. par jour). Il est poursuivi pendant 9 mois et demi par la voie intramusculaire (dose totale 574 g.). Quelques incidents surviennent en cours de maladie : blocage spinal précoce, hydrocéphalie ayant cédé à la trépanation, enfin arachnoïdite spinale avec paraplégie, rétention d'urine et aréflexie. Le 12 mars 1949 la malade sort du service nettement améliorée avec reprise de poids de 25 kg., marche normale, apyrexie, liquide sous-occipital normal et liquide lombaire ne contenant que 3 g. d'albumine, donc guérison apparente.

Huit jours après la sortie, la malade présente un ictère franc sur lequel nous n'avons obtenu d'autre précision qu'une évolution favorable après 15 jours.

Observation VI. (N° 11.690.)

Micheline J..., 15 ans, entre à la clinique Pasteur le 19 janvier 1949 pour tuberculose pulmonaire secondaire à une maladie polykystique du poumon. Le traitement par la streptomycine commencé le 15 février est poursuivi à la dose de 2 g. quotidiens par voie générale jusqu'au 8 juin, et de 1 g. du 8 juin au 30 juillet 1949 (au total 280 g.). A cette date la malade est transférée à la clinique chirurgicale du Professeur LAPEYRE pour création d'un pneumothorax extra-pleural.

L'opération est effectuée le 4 août et le traitement par la streptomycine est poursuivi à la dose de 1 gramme par jour. Le 5 août apparaît un ictère franc, la température dépasse 39° et se maintient pendant 48 heures. Cette fièvre disparaît, due pour une bonne part aux suites opératoires. Le 9 août l'ictère s'atténue mais l'état général de la malade est défectueux. Le 17 août une ponction biopsie du foie montre des nodules inflammatoires non spécifiques dans les espaces portes et dans les lobules.

La malade est décédée le 22 août 1949. A la nécropsie, le foie présente d'importantes lésions de dégénérescence granulo-graisseuse.

Observation VII. (N° 11.839.)

Proserpine F..., 38 ans, atteinte d'une méningite tuberculeuse survenue un mois après une greffe d'Albee pour mal de Pott, est traitée par la streptomycine le 3 avril 1949 par voie arachnoïdienne et générale. Le traitement est poursuivi par la seule voie générale à la dose de 2 g. par jour du 3 avril au 12 juin, et de 1 g. 50 du 12 juin au 17 juin (total 149 g.). La malade sort du service le 29 juin 1949.

Le 15 août, apparaît un ictère avec décoloration des matières et urines foncées. La région hépatique est douloureuse, température 37°5-38°. Les vomissements incessants sont attribués par le médecin à l'état hépatique. Devant l'aggravation de l'état, la malade est admise à nouveau à la clinique Pasteur. En fait il s'agit d'une rechute méningée en cours d'ictère. Le traitement est alors repris par voie générale (1 g. par 24 heures) et arachnoïdienne (0 g. 05 par jour). Le 28 septembre l'ictère est toujours net, les urines acajou, les selles décolorées ; il n'y a pas de gros foie ; la ponction biopsie du foie pratiquée ce jour-là montre des lésions inflammatoires et dégénératives. L'amaigrissement, lié pour une bonne part à la rechute, est important bien qu'il n'ait pu être chiffré. Les épreuves de laboratoire montrent la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Le traitement par la streptomycine est poursuivi à la même dose jusqu'au 24 novembre. A cette date, l'ictère a disparu mais l'état méningé s'est considérablement aggravé. La malade est emportée par sa famille ; elle devait mourir chez elle quelques jours plus tard.

Observation VIII. (N° 11.908.)

Pierre G..., 24 ans, entre à la clinique Pasteur le 2 mai 1949 avec le diagnostic de méningite tuberculeuse probable, basé sur un syndrome méningé franc, une cuti-réaction à la tuberculine fortement positive et un liquide céphalo-rachidien clair. Ce dernier est inoculé au cobaye et mis en culture sur milieu de Lowenstein. Le traitement par la streptomycine est institué à la dose quotidienne de 2 g. par jour par voie générale et 0 g. 10 par voie rachidienne. Il est poursuivi à la même dose jusqu'au 2 juin, à la dose de 1 g. 50 du 2 au 6 juin et de 1 g. du 6 au 26 juin.

Malgré une amélioration très rapide de l'état général avec reprise du poids (4 k. 500) et une normalisation du liquide céphalo-rachidien, le traitement n'est interrompu que le 28 juin lorsque les résultats de l'inoculation au cobaye se révèlent négatifs. Le malade part chez lui le 29 juin 1949.

Quelques jours après sa sortie, il présente un ictère franc sur lequel nous n'avons d'autre précision qu'une évolution favorable en une quinzaine de jours. Le 14 juillet l'ictère avait disparu.

Observation IX.

Antoine S..., 25 ans, atteint d'une méningite tuberculeuse est traité par la streptomycine dès le 20 juillet 1949 par voie générale et rachidienne. La dose quotidienne est, pour la voie générale, de 2 g. jusqu'au 30 octobre et de 1 g. 50 par la suite ; pour la voie arachnoïdienne — après une dose d'attaque de 0 g. 10 — de 0 g. 05 quotidien jusqu'au 22 août et de 0 g. 05 tous les deux jours jusqu'au 29 septembre.

En cours de traitement, le 10 novembre, le malade accuse un léger fléchissement de l'état général avec perte de poids (1 k. 500). Le 26 novembre apparaît une coloration jaune des conjonctives sans ictère cutané franc. La langue est saburrale, le foie légèrement gros et douloureux. Il n'existe pas de prurit, ni d'élévation thermique. Les selles sont légèrement décolorées et les urines foncées avec présence de sels et de pigments biliaires. L'épreuve à la galactosurie provoquée met en évidence une élimination de 27 g. de galactose par litre durant les deux premières heures, aucune élimination pendant les heures suivantes.

Le 30 novembre 1949 une ponction-biopsie du foie révèle des infiltrats inflammatoires portaux et intralobulaires (histio-lymphocytaire), quelques cellules binuclées et de la surcharge biliaire.

Pendant l'ictère il n'y a eu aucune rechute ni aggravation de la méningite, le traitement n'a pas été interrompu et était encore en cours le 1^{er} février 1950.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Aucune étude histologique de l'ictère de la streptomycothérapie n'a été rapportée jusqu'à ce jour, hormis une communication du docteur L. BERTRAND relative aux observations qui nous ont été confiées pour ce travail, il est donc intéressant d'en faire état pour la première fois. Il est aussi instructif de confronter les lésions observées avec celles de l'hépatite épidémique, des autres ictères parathérapeutiques (tels ceux du novarsénobenzol) et d'une autre affection à virus à participation hépatique : la mononucléose infectieuse.

I. — Les lésions du foie dans l'ictère de la streptomycine

L'étude histologique des lésions hépatiques par ponction biopsie a pu être pratiquée chez 5 malades. Les prélèvements ont été effectués par L. BERTRAND suivant la technique, dérivée d'IVERSEN et ROHOLM, qu'il a mise au point : après exploration de l'hémostase le sujet est placé en décubitus dorsal, le point de ponction est repéré sur la ligne axillaire antérieure dans le 7^e ou 8^e espace intercostal. A cet endroit, on effectue une anesthésie locale à la novocaïne à 1 p. 100 qui infiltre successivement depuis le derme jusqu'au foie. On recommande alors au sujet de réduire l'amplitude de ses mouvements respiratoires et le trocart, muni d'un mandrin, est enfoncé dans le foie en direction de l'angle postérieur de la 8^e côte. Le mandrin retiré, on adapte une seringue à sa place et on découpe une colonne de tissu par rotation et aspiration combinées. Enfin le trocart est retiré rapidement et on recueille le fragment dans la seringue ou dans la canule.

Il est difficile de décrire des lésions types puisque sur les 5 coupes examinées — prélevées il est vrai à des moments différents de l'apparition de l'ictère — on ne retrouve pas d'images absolument identiques. Cependant certaines d'entre elles sont suffisamment évocatrices pour que l'on puisse les retenir et décrire une image d'ensemble.

A l'objectif faible l'aspect général des coupes frappe par l'existence d'infiltrats des espaces portes (fig. 1 et 2) ; bien que leur surface ne soit pas considérable, ils retiennent immédiatement l'attention. Parfois conférant à la coupe une originalité très particulière, la région centro-lobulaire apparaît déjà comme étant le siège d'une désorganisation importante (fig. 3). Malheureusement ce dernier aspect n'a été retrouvé que dans deux observations (obs. II et IV), dans ces deux cas la biopsie fut pratiquée aux 6^e et 7^e jour de l'ictère. Dans un cas (obs. VII) il existe une stéatose très discrète et non systématisée (fig. 4) ; il ne faut guère y attacher de valeur puisque la malade était traitée pour tuberculose.

Au fort grossissement on peut étudier les lésions du parenchyme hépatique et analyser les modifications du mésenchyme.

1^o *Les espaces portes* sont constamment le siège d'une infiltration histiocytaire homogène et nettement circonscrite ; on n'y observe pas de mitose. L'infiltration cellulaire est importante (fig. 5) ou modérée (fig. 6) selon les cas ; de toute façon les éléments vasculaires et les canalicules hépatiques ne sont pas altérés. Par endroit on a l'impression d'îlots histiocytaires isolés en plein lobule ; ils sont rares, encore semble-t-il que ces images correspondent à la section sur un autre plan d'infiltrats portaux puisqu'on y retrouve parfois isolée la section d'un canalicule biliaire.

2^o *Les travées hépatiques* sont normales dans les régions péri-portales et moyennes ; on note seulement de l'anisocaryose, rarement quelques cellules en surcharge graisseuse et plus souvent des mitoses des cellules hépatiques (fig. 7 et 8). La charge glycogénique paraît normale, la surcharge pigmentaire est localisée près du centre du lobule.

3^o Par contre la *région centro-lobulaire* est le siège constant, bien que très variable dans son importance, de lésions cellulaires. Tantôt les cellules hépatiques sont simplement vacuolaires ou « clarifiées », tantôt elles sont absolument détruites ne laissant que la trame collagène au sein d'une infiltration cellulaire faite d'hématies, d'histiocytes et de polynucléaires (fig. 9 et 10). La paroi de la veine centro-lobulaire est normale (fig. 10), irrégulière (fig. 11), ou bien largement déchiquetée dans la zone de désintégration centro-lobulaire (fig. 3). Lorsque cette dernière existe, la transition entre le tissu sain et le centre du lobule est assez nettement délimitée. Dans tous les cas c'est à la limite du tissu normal, plus ou moins loin de la veine centro-lobulaire, que les cellules hépatiques sont surchargées de pigments biliaires et présentent des mitoses de régénération (fig. 11).

4° *Entre les travées* il existe une prolifération et une hypertrophie des cellules de Kupffer. On y trouve également quelques lymphocytes et surtout des polynucléaires. Nous n'avons jamais observé de mitoses kuppériennes.

Bien que les biopsies aient été pratiquées à des moments un peu différents par rapport à l'installation clinique de l'ictère, leur éloignement n'est pas suffisant pour que l'on puisse suivre l'évolution des lésions. Il eut fallu des biopsies échelonnées à plus longue échéance pour suivre le processus de réparation ou, éventuellement, la transformation cirrhogène. Dans les deux premiers cas les lésions histologiques sont superposables à celles décrites dans l'ictère épidémique réalisant en miniature les lésions de l'atrophie jaune aiguë du foie avec importante désintégration centro-lobulaire. Dans les trois derniers cas les lésions sont mineures et restent cantonnées au niveau des espaces portes sous la forme d'infiltrats cellulaires. Dans tous les cas, et surtout dans les deux premiers, il existe d'assez nombreuses mitoses hépatiques de régénération près de la région centrale (fig. 7, 8 et 11).

II. — Confrontation avec les autres hépatites à virus

1° Aspect histologique de l'hépatite épidémique

La classique conception du bouchon muqueux de VIRCHOW, obstruant les voies biliaires extra-hépatiques, n'est plus admise à l'origine de l'ictère catarrhal. Depuis l'étude histologique pratiquée en 1917 par EPPINGER à l'autopsie de 3 soldats d'une même compagnie convalescents d'ictère épidémique et morts de tétanos, on sait qu'il s'agit d'une hépatite parenchymateuse à prédominance centro-lobulaire « véritable atrophie jaune aiguë en miniature ». Après quelques biopsies per-opératoires dans les cas isolés de KLEMPERER, KILIAN et HEYD (1926), de SCHRUMPF (1931), de LENÈGRE, ALBOT et DUPON (1939), il faut attendre la remarquable découverte par IVERSEN et ROHOLM (1939) d'une technique de biopsie du foie par voie thoracique pour avoir une étude systématique du foie sur 26

sujets atteints d'ictères apparemment sporadiques (au total 38 biopsies) ; les lésions observées au cours des formes communes d'évolution bénigne sont représentées par une désintégration des travées élective dans la région centro-lobulaire, et par une infiltration cellulaire histio-lymphocytaire dans les espaces portes et dans les sinusoides.

MALLORY (1947) a étudié le foie dans 296 autopsies et par 160 biopsies provenant de 137 cas d'hépatites infectieuses bénignes. A l'autopsie des formes graves il a observé une nécrose autolytique massive qui, dans certains endroits, peut être suivie d'une régénération extensive. Dans les cas bénins, étudiés par ponction biopsie, on ne voit que rarement la nécrose massive, mais on observe constamment une nécrose coagulante acido-phile de cellules isolées ; en outre, on constate, dans les cas déjà évolués, une désorganisation des travées, une accumulation intra-lobulaire de cellules inflammatoires et une régénération active de cellules hépatiques. Tous ces signes histologiques caractéristiques peuvent d'ailleurs exister au cours d'une hépatite aiguë évoluant sans ictère clinique (hépatite sans ictère). MALLORY résume en six points les lésions observées :

- 1° Infiltration histio-lymphocytaire péri-portale ;
- 2° Réaction inflammatoire proliférative intra-lobulaire mésenchymateuse ;
- 3° Ebauche de désorganisation de l'architecture centro-lobulaire ;
- 4° Altération des cellules hépatiques (ballonnement, homogénéisation, clarification) en îlots disséminés et lobulaires sans prédominance centro-lobulaire ;
- 5° Signes de régénération avec figures de mitoses ;
- 6° Stase biliaire canaliculaire avec thrombi.

Cette dernière, mise à part, les mêmes lésions sont retrouvées chez des sujets non-ictériques, et l'auteur déclare qu'il n'a pu établir un substratum anatomique du symptôme ictère.

Dans une étude remarquable sur les cas mortels d'hépatite épidémique, LUCKE a montré que les lésions sont celles de l'atrophie jaune avec vaste destruction centro-lobulaire (fig. 12). L'atteinte du foie n'est pas toujours uniforme ; dans de vastes zones tout le parenchyme est détruit ou ne subsistent que des vestiges de la structure lobulaire, tandis que dans d'autres zones la destruction est incomplète. La destruction affecte seulement les cellules hépatiques, la charpente conjonctive des sinusoides restant inaltérée. A l'intérieur et autour des zones de destruction on observe une réaction inflammatoire cellulaire. Les veines efférentes sont le siège d'une endophlébite marquée. L'hyperplasie des cellules survivantes conduit à la formation de tissu nouveau qui apparaît grossièrement nodulaire ou pseudo-tumoral. Microscopiquement la structure lobulaire de ce tissu est anormale, ischémique et surchargée de bile due à l'obstruction des canalicules intra-lobulaires. Cependant il ne paraît pas exister de destruction progressive de ce tissu dont les altérations en certains endroits sont dues à l'ischémie, à la stase biliaire et peut-être à l'accumulation de produits métaboliques inutiles. Les voies biliaires extra-lobulaires sont normales.

LUCKE étudie aussi la structure du foie de 14 sujets sur des tissus obtenus 1 à 14 mois après la guérison clinique de l'ictère. Dans les 14 cas, la structure lobulaire est conservée et la trame réticulaire est intacte. L'aspect varie un peu avec l'intervalle écoulé depuis la guérison clinique ; dans environ la moitié des cas on note une infiltration cellulaire persistant dans la zone portale mais on n'observe pas de cicatrices significatives. LUCKE conclut que la restauration complète du parenchyme hépatique survient après la guérison clinique. Chez 2 sujets qui, après guérison de l'ictère, présentaient des troubles légers depuis 8 à 10 mois, les tests usuels de laboratoire ont donné des résultats normaux ; la biopsie hépatique faite pendant le 6^e et 9^e mois après le début de la maladie montra l'existence d'une hépatite légère caractérisée par l'infiltration leuco-histiocytaire dans les espaces périportaux ; les cellules hépatiques étaient normales.

2^o Aspect histologique des autres ictères d'inoculation thérapeutique (*homologous serum jaundice*).

DIBLE et ses collaborateurs ont étudié les altérations du foie chez 56 sujets atteints d'hépatite aiguë non mortelle, représentés par 5 ictères après injection de sérum de convalescent d'oreillons, 2 ictères après transfusion de sérum, 35 ictères tardifs de l'arsénothérapie et par 14 cas d'hépatite épidémique. Dans tous les cas ils découvrirent des lésions identiques, tout à fait indépendantes de l'étiologie et se manifestant par une inflammation hépatique d'intensité et de distribution variable. Les modifications essentielles décrites consistent en une nécrose cellulaire hépatique avec autolyse surtout marquée dans la région centro-lobulaire et une infiltration cellulaire (leuco-histiocytaire) plus prononcée dans les espaces péri-portaux. Dans les cas légers ou en voie de guérison les accumulations cellulaires périportales prédominent. Dans les cas plus sévères la nécrose et l'autolyse sont très avancées, associées à l'infiltration leuco-histiocytaire. Quelques spécimens montrent une hyperplasie nodulaire avec amorce de cirrhose. En règle générale la guérison s'accompagne d'une régénération des cellules hépatiques en 5 à 6 semaines. FOX et ses associés ont rapporté des observations identiques au Brésil.

De l'ensemble de ces études, il ressort que les lésions histologiques observées dans l'ictère épidémique, l'ictère d'inoculation sérique et l'ictère tardif de l'arsénothérapie sont identiques et caractérisées par une *hépatite profonde avec troubles dégénératifs centro-lobulaires et infiltrations cellulaires dans les espaces portes*. Les lésions histologiques observées à la clinique des maladies infectieuses dans le service du Professeur JANBON, et analysées par L. BERTRAND à l'aide de biopsies hépatiques, dans 5 cas d'ictères en cours ou après traitement streptomycinique ne sont pas différentes : elles sont une des meilleures preuves que l'ictère de la streptomycine est une hépatite d'inoculation due à un virus.

3° Aspect histologique de la mononucléose infectieuse

La similitude de la formule hématologique, des réactions sérologiques à l'exploration fonctionnelle du foie et parfois même la présence d'anticorps hétérophiles dans le sérum ont motivé entre l'hépatite épidémique (et par conséquent les hépatites d'inoculation) et la mononucléose infectieuse un rapprochement d'autant plus facile qu'il existe, on le sait, des formes ictériques de cette dernière. BERK, SHAY, RITTER et SIPIET ont pourtant souligné les différences qui existent dans ces domaines malgré les apparences premières.

Cependant l'aspect histologique du foie aurait suffi à distinguer les deux affections. Au cours de la mononucléose infectieuse les altérations du foie constatées par BANG et WANSCHER puis par CUSTER et SMITH ont été récemment confirmées et complétées par L. BERTRAND. D'après lui, on observe constamment dans la mononucléose infectieuse une hépatite mésenchymateuse importante avec infiltrats des espaces portes, infiltration diffuse des sinusoides et nodules en plein lobule. L'hyperplasie, la mobilisation et le grand nombre de mitoses des cellules de Kuppfer en particulier expliquent la genèse sur place des éléments lympho-monocytaires qui passent dans la circulation générale. Hormis de nombreuses mitoses des cellules hépatiques (fig. 13), le parenchyme est normal. En aucun cas on ne trouve la désintégration centro-lobulaire qui signe une importante altération parenchymateuse dans l'ictère épidémique ou d'inoculation. Inversement dans ces derniers on ne voit jamais une prolifération lympho-histiocytaire aussi intense, avec activité mitotique, telle qu'on l'observe dans les espaces portes, les travées (fig. 14), et en plein lobule au cours de la mononucléose infectieuse. Telles sont, sur le seul plan anatomique, les divergences fondamentales qui opposent les deux affections à virus hépatotrope : *l'hépatite strictement mésenchymateuse de la mononucléose infectieuse, l'hépatite à prédominance parenchymateuse de l'ictère épidémique ou d'inoculation.*

MICROPHOTOGRAPHIES *

DE PIÈCES ANATOMIQUES

OBTENUES PAR

PONCTION - BIOPSIE DE FOIE

(Docteur L. BERTRAND)

* *Microphotographies :*

A. HERBAUT, *préparateur au Laboratoire d'Anatomie - Pathologie.*

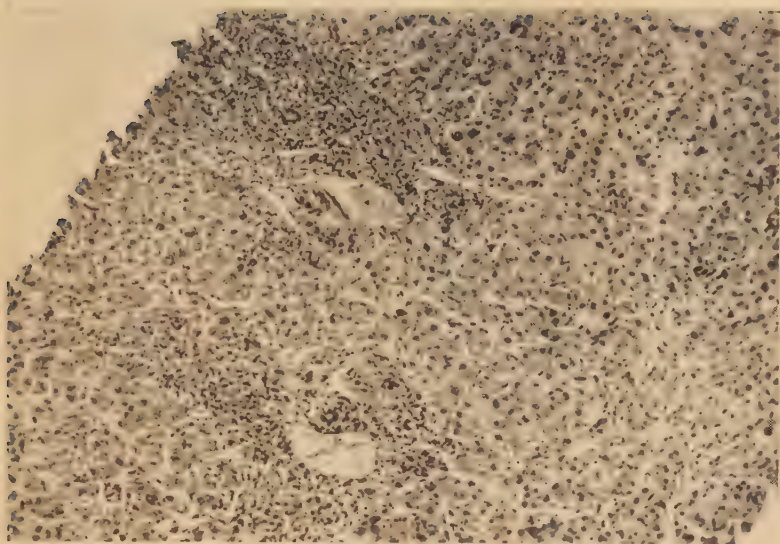


FIG. 1. (obs. IV). — Vue d'ensemble.
Vastes infiltrats des espaces portes.



FIG. 2 (obs. IV). — Vue d'ensemble.
Infiltrats portaux et désorganisation centro-lobulaire déjà visible.

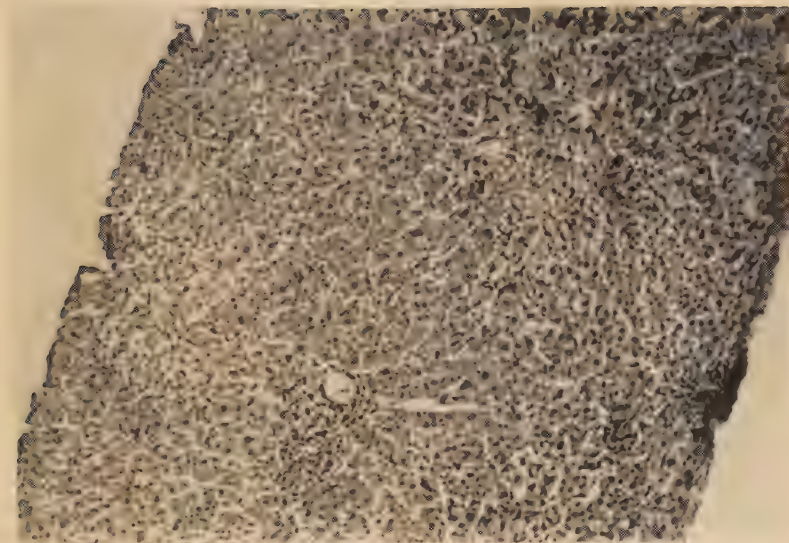


FIG. 3. (obs. IV). — Vue d'ensemble.
Désorganisation centro-lobulaire en haut et à droite ;
petit infiltrat portal en bas et à gauche.



FIG. 4 (obs. VII). — Stéatose discrète de la région centro-lobulaire.

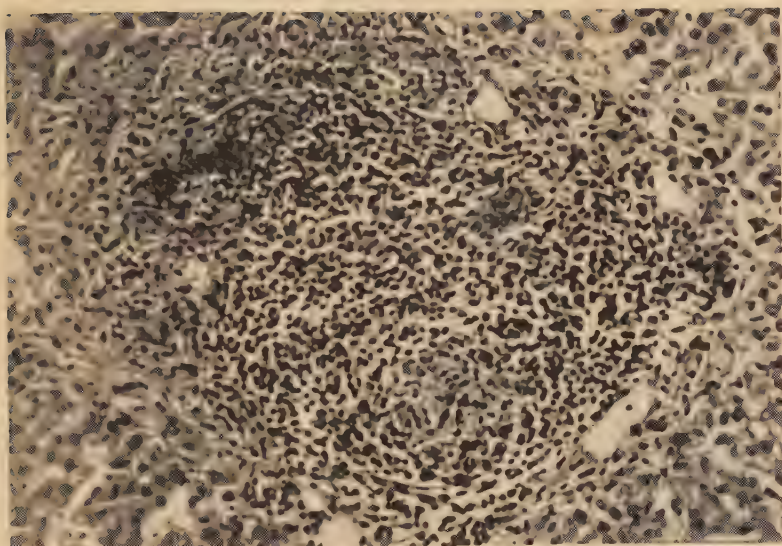


FIG. 5 (obs. IV). — Espace porte.
Vaste infiltrat lympho-histiocytaire.

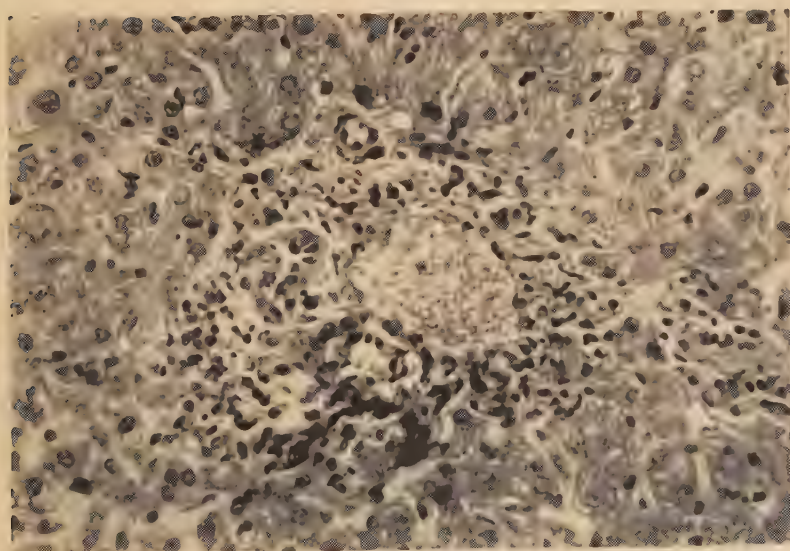


FIG. 6 (obs. II). — Espace porte.
Petite infiltration cellulaire.

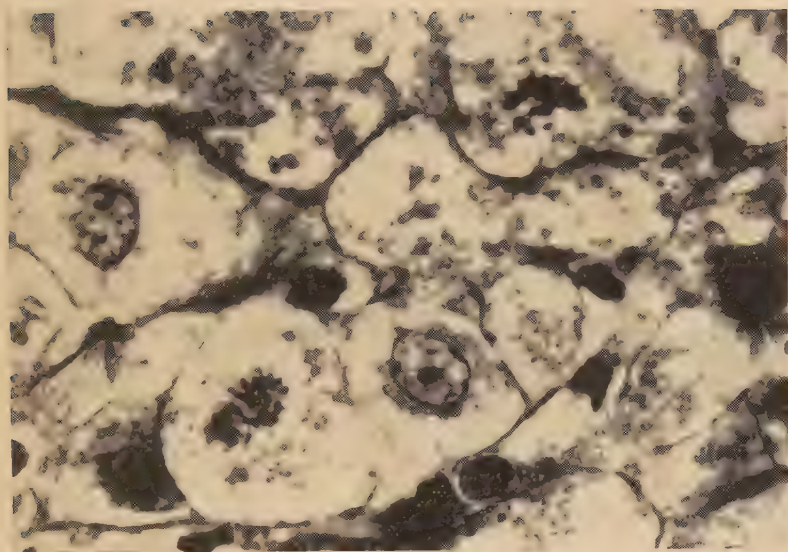


FIG. 7 (obs. VII). — Travées hépatiques. Mitoses.

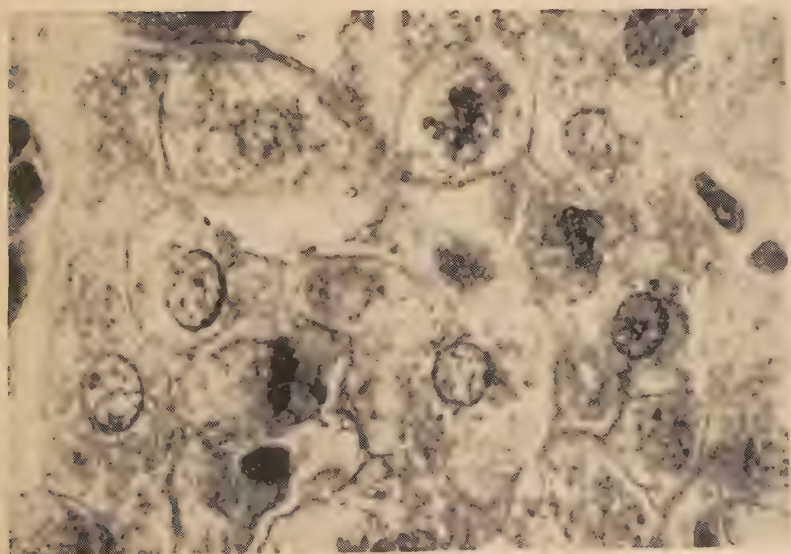


FIG. 8 (obs. IX). — Travées hépatiques. Mitoses.



FIG. 9 (obs. IV). — Région centro-lobulaire :
Désorganisation des travées par l'œdème et une infiltration
d'hématies, d'histiocytes et de polynucléaires.

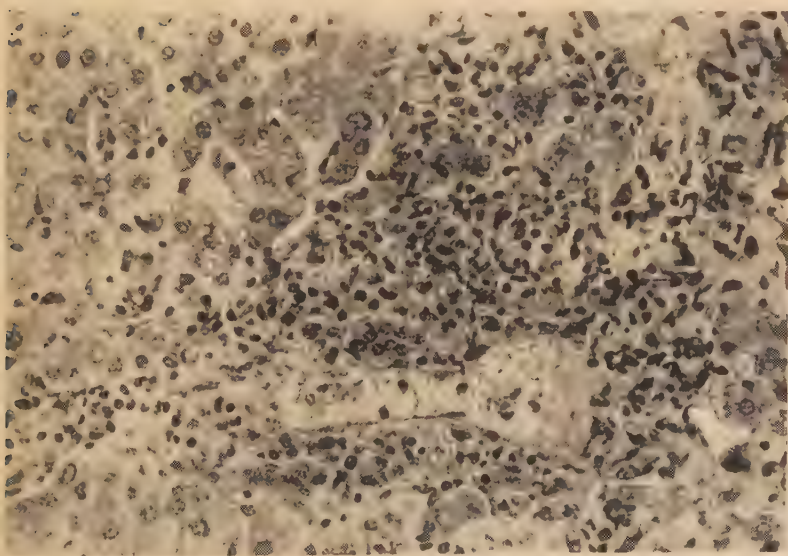


FIG. 10 (obs. II). — Région centro-lobulaire.
Mêmes lésions ; paroi veineuse normale.

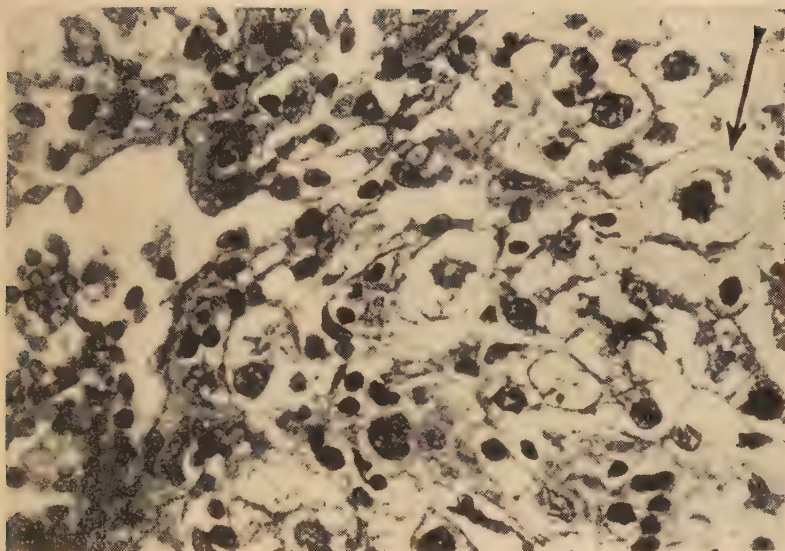


FIG. 11 (obs. VII). — Région centro-lobulaire.
Mêmes lésions ; aspect déchiqueté de la veine centrale ;
une mitose en haut et à droite (flèche).

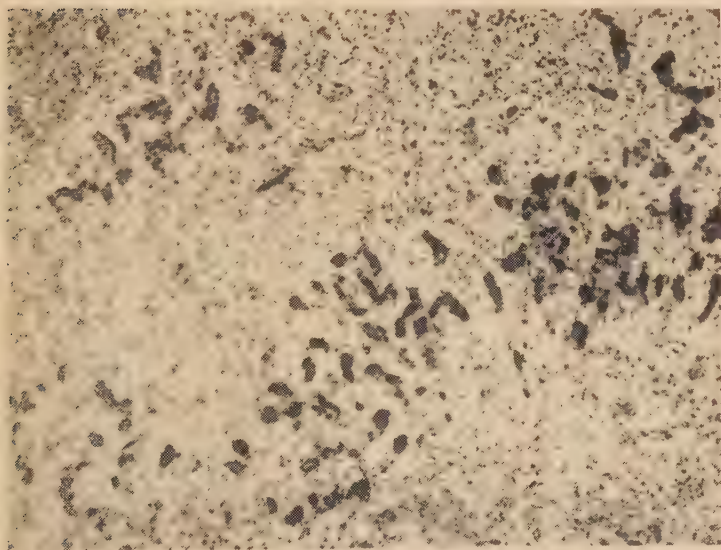


FIG. 12. — Hépatite épidémique fatale. (Document extrait du
mémoire de LUCKE.) Extension considérable de la destruction
centro-lobulaire avec prolifération cellulaire en ce point ; à la
périphérie, vestiges encore intacts des travées hépatiques.

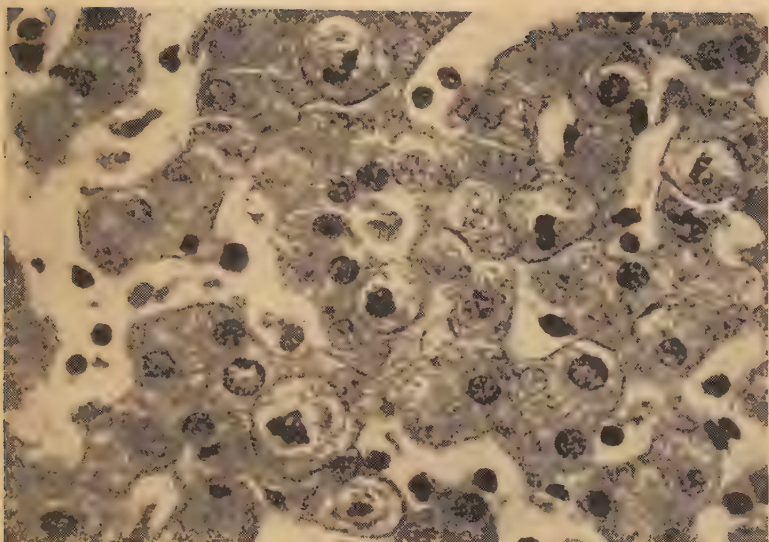


FIG. 13. — Mononucléose infectieuse. (Document extrait de l'article de L. BERTRAND.) Activité mitotique intense des cellules hépatiques.

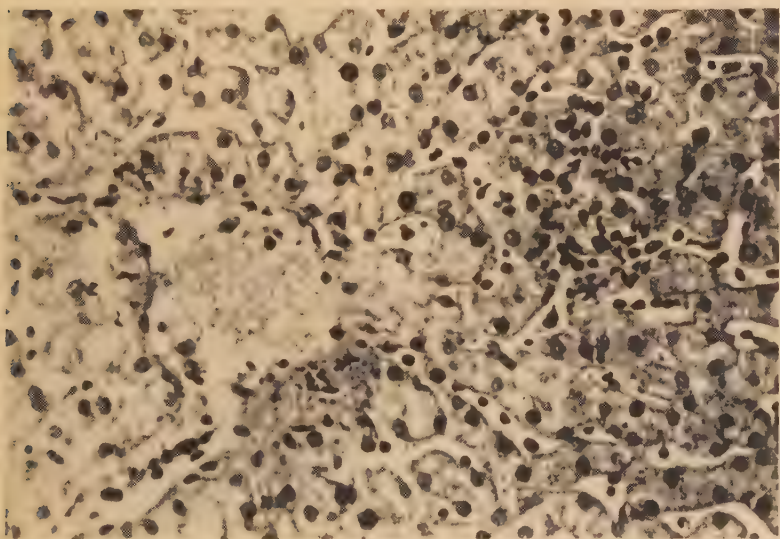


FIG. 14. — Mononucléose infectieuse (même origine que la fig. 13). Importante infiltration cellulaire entre les travées avec encombrement près de la région centro-lobulaire ; à ce niveau le parenchyme hépatique est intact.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION DES FAITS

ROLE DE LA STREPTOMYCINE OU DU VIRUS

Les observations rapportées proviennent de la Clinique des maladies infectieuses du Professeur M. JANBON. Certaines ont déjà fait l'objet d'une publication dans le bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris par MM. JANBON et L. BERTRAND (20 mai 1949). Sous leur bienveillante direction nous avons entrepris d'étudier ces divers ictères. Il n'existe actuellement dans la littérature médicale que peu de rapports sur cette question ; nous citerons : M. DECOURT, GUILLEMIN, JUPÉAU et, VILLIAUMEY (1948) ; BICKEL (8 oct. 1948) ; MATTEI à l'Académie nationale de Médecine, séance du 3 mai 1949 ; BENHAMOU, DESTAING, FERRAND et GAUTHIER (1^{er} juillet 1949).

Un examen attentif de toutes ces observations montre rapidement qu'elles représentent toutes les manifestations cliniques d'une même maladie : ictère bénin, apyrétique, de courte durée, d'origine hépatique signée par la présence des pigments et de sels biliaires dans les urines, survenant au cours ou après le traitement par la streptomycine. Les auteurs écartent l'hypothèse d'une action toxique de l'antibiotique et intègrent ces

ictères dans le cadre des ictères d'inoculation pour les raisons suivantes : longueur de l'incubation, caractères cliniques et biologiques des hépatites à virus, disparition après contrôle du matériel. Les travaux expérimentaux entrepris par les auteurs anglo-saxons et français sur les hépatites d'inoculation et leur mode de transmission ont éclairé d'un jour nouveau ce chapitre récent de la pathologie et permettent d'interpréter plus aisément ces ictères de la streptomycine à propos desquels il est intéressant d'envisager le rôle de l'antibiotique et le rôle du virus.

Au préalable il convient de discuter deux points de pathogénie soulevés par SANFT dans une thèse récente (Paris, 1949) sur les ictères de la streptomycine : coïncidence avec un ictère épidémique ; rôle de la surinfection.

Peut-on admettre l'apparition fortuite d'ictères épidémiques au cours de la thérapeutique ? Cette coïncidence paraît peu probable étant donné la longueur de la période d'incubation de nos ictères (deux mois et plus). M. DECOURT qui observa 7 cas sur 140 malades atteints de méningite tuberculeuse et traités par la streptomycine, pense lui aussi qu'il est difficile d'admettre une épidémie fortuite d'ictère infectieux bénin quand on connaît la période d'incubation de l'ictère épidémique (25 à 30 jours). En effet, 4 des méningitiques de DECOURT firent un ictère 2 à 4 mois après la sortie de l'hôpital et 2 d'entre eux étaient repartis en province, le personnel médical fut épargné et il serait difficile d'admettre que le hasard seul ait fait observer 3 cas d'ictère parmi les 20 infirmières maniant la streptomycine alors qu'aucun cas n'apparut chez les autres.

Dans l'observation III le malade était dans sa famille depuis environ deux mois lorsque se manifesta l'hépatite, dans l'observation VII la malade était chez elle depuis un mois et demi, on ne releva aucun cas d'ictère dans l'entourage des malades et dans leur famille. Connaissant la contagiosité de l'hépatite épidémique, cette constatation ajoutée à la longueur d'incubation permet d'éliminer cette première hypothèse et de soupçonner l'existence d'une étiologie certainement différente.

Rôle possible de la surinfection. On pourrait invoquer ici le déséquilibre microbien créé par l'antibiotique. Ce fait n'est pas nouveau ; WEINSTEIN signale le développement exubérant de certains germes privés d'antagonisme microbien naturel comme il en existe au niveau du pharynx et de l'intestin. La fièvre accompagne généralement de telles manifestations et nos ictères sont apyrétiques, d'ailleurs l'action de l'antibiotique élimine déjà un certain nombre d'hépatites à germes streptomycosensibles. Certains auteurs font remarquer, sans donner d'explication, que l'apparition de l'ictère coïncide parfois avec l'arrêt du traitement comme si la présence de l'antibiotique avait une action inhibitrice sur le déclenchement du processus morbide. Cette constatation est loin d'être constante et il ne semble pas que l'on puisse retenir ce rôle de la surinfection. Deux étiologies possibles retiendront notre attention : ictère toxique ou ictère infectieux.

LA STREPTOMYCINE EST-ELLE TOXIQUE POUR LE FOIE ?

Seul le rapport présenté au Congrès de pharmacie et de chirurgie (*J.A.M.A.* 8 novembre 1947, 135, 634) note, sur 930 malades, deux cas d'ictères survenus au cours de la thérapeutique par la streptomycine sans qu'on puisse affirmer qu'ils aient été réellement dus à la médication. Chez 250 malades un test à la sulfobromophtaléine n'a jamais révélé d'altération de la fonction hépatique. FARRINGTON et ses collaborateurs (novembre 1947), après étude des accidents entraînés par l'application de la streptomycine, insistent sur l'apparente intégrité du foie et signalent en particulier que l'épreuve à la sulfobromophtaléine reste dans les limites normales ainsi que l'épreuve au thymol. RAUCHWEERGER et ses collaborateurs (*J. A. M. A.* 28 février 1948, 136 614), dans une étude consacrée aux accidents chez les personnes manipulant la streptomycine, ne relatent pas d'ictère. BENHAMOU, dans son rapport, signale qu'il a examiné au point de vue hépatique 50 malades traités depuis plusieurs mois par la streptomycine ;

dans ce but il a utilisé toutes les épreuves classiques pouvant mettre en évidence un dysfonctionnement hépatique (réaction de Hanger, réaction de Mac Lagan, épreuve de la galactosurie provoquée et même épreuve à la méthionine), dans tous les cas les épreuves sont restées normales.

Les avis autorisés précédents reconnaissent à l'unanimité que l'action de la streptomycine ne touche pas la cellule hépatique ; ils sont d'ailleurs corroborés par diverses constatations qui ont trait à la rareté de l'ictère et à l'absence de réaction d'intolérance malgré l'utilisation de doses importantes. Les accidents cliniques habituellement attribués à la toxicité du médicament sont des accidents vestibulaires et une névrite grave du nerf accoustique dans 10 p. 100 des cas où la médication est donnée à des doses supérieures à 3 g. par jour. Certaines manifestations allergiques surviennent avec des doses moindres, réalisant des crises d'asthme, de la fièvre, des éruptions, de l'éosinophilie. Chez aucun de nos ictériques nous n'avons relevé une de ces manifestations allergiques qui signeraient une intolérance à l'antibiotique. Quant aux manifestations toxiques, les doses journalières utilisées n'auraient pas été suffisantes pour les déclancher. Certains émettent l'hypothèse que les troubles toxiques sont dus à des impuretés d'où l'apparition de produits plus purifiés : la dihydrostreptomycine et la néomycine. Si ces nouveaux produits permettent des traitements plus longs avec des doses plus élevées avant l'apparition d'accident, ceux-ci n'en existent pas moins et c'est l'application de l'antibiotique qui en est responsable.

L'ictère est, parmi ces accidents d'une telle rareté qu'il n'est pas signalé classiquement ; pourtant le médicament est actuellement dispensé à de nombreux malades rassemblés le plus souvent dans des centres et il est étonnant de ne le rencontrer qu'épisodiquement sous forme de petites épidémies de salle groupant un petit nombre de cas, localisés dans un domaine bien déterminé de distribution de l'antibiotique. Des milliers de tuberculeux bénéficient de la streptomycine à des doses plus ou moins élevées et ne manifestent pas d'atteinte hépatique malgré l'apparition possible de signes de toxicité dans d'autres systèmes

en particulier neurologique. On serait tenté de conclure que seulement certains lots de streptomycine sont toxiques si les auteurs ne soulignaient dans leurs rapports que le médicament distribué dans leur service provient des mêmes lots d'expédition d'une même marque.

D'aucuns ont invoqué l'utilisation de doses importantes qui, passé un certain seuil, déclencheraient des phénomènes toxiques. Évidemment nos ictères surviennent avec des doses variant entre 1 g. 50 et 2 g. par jour avec un total de 200, 300 g. et plus ; mais de son côté BENHAMOU rapporte que la série d'ictères observés par lui survient au moment où les doses utilisées étaient des doses modérées ou faibles (0 g. 50 à 0 g. 75) alors qu'aucun cas d'ictère ne s'était manifesté l'année précédente avec des doses plus élevées.

Il est intéressant de remarquer que la plupart de nos ictères se manifestent après arrêt du traitement sans avoir été précédés d'aucun signe d'intolérance ou de manifestations allergiques. A cette période-là le médicament est certainement éliminé en totalité ; dans l'observation II l'ictère survient 50 jours après arrêt du traitement, dans l'observation III c'est après un intervalle de 2 mois $\frac{1}{2}$. Quand nos malades ont fait leur ictère chez eux il a été difficile d'en préciser le début et par conséquent l'intervalle le séparant de la dernière injection d'antibiotique. Dans les observations I, IV, VI, IX, où l'ictère survient au cours du traitement, son allure n'est modifiée en rien par l'arrêt ou la poursuite de la médication, il est en somme la première manifestation d'une toxicité que nous ne retiendrons pas.

L'étude électrophorétique pratiquée par BENHAMOU sur le sang de sujets atteints d'ictère de la streptomycine a donné les résultats suivants : « augmentation frappante de la globuline bêta et parfois de la globuline gamma, qui s'inscrit sur le diagramme de la maladie tuberculeuse puis revient au chiffre antérieur après guérison de l'ictère, sans qu'il y ait de modification dans le même sens après reprise de la streptomycine ». Ce dernier argument ajouté aux précédents nous permet de conclure avec BENHAMOU que les ictères en série apparus au cours du

traitement par la streptomycine ne sont pas à verser au dossier des accidents toxiques de l'antibiotique. Il reste donc à envisager l'ictère de la streptomycine en tant qu'ictère infectieux, hypothèse qui paraît répondre plus vraisemblablement à la réalité.

ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA NATURE INFECTIEUSE

Le rapide historique sur les ictères d'inoculation entrepris au début de cette étude montre la nature infectieuse de cette maladie. Les caractères cliniques (ictère catarrhal bénin), biologiques (réaction de Takata, de Mac Lagan), l'épidémiologie (notion d'épidémicité), les lésions histologiques rapprochent nos ictères des hépatites d'inoculation et permettent d'envisager l'hypothèse d'une étiologie infectieuse. L'étude du mécanisme d'infection et du mode de pénétration du virus, en confirmant notre hypothèse, prouverait que la pathologie de la seringue de M. MOLLARET et REILLY trouve ici une nouvelle illustration.

Opinions diverses

MATTEI, bien que retenant la possibilité d'une action du médicament, fait la part d'« une infection surajoutée ». La symptomatologie identique à celle de l'ictère catarrhal suggère à DECOURT « qu'il est possible qu'un virus épidémique ait été responsable de tous ces cas d'ictères ». BICKEL, au mois d'octobre 1948, rapporte une série d'ictères présentant les mêmes caractères et survenant dans les mêmes conditions. D'après lui ces ictères sont bien des hépatites d'inoculation du moment que la streptomycine n'est pas toxique pour le foie, que l'incubation est longue et qu'ils disparaissent après un contrôle sévère du matériel. BENHAMOU estime qu'il ne s'agit pas d'ictères infectieux à germe connu ni d'ictères toxiques, car ces ictères ont les caractères cliniques et biologiques des « hépatites à virus » ; l'incubation particulièrement longue est en faveur de cette étiologie.

Arguments cliniques

Si nous résumons rapidement l'allure clinique de nos observations nous remarquons que : ce sont tous des *ictères bénins, apyrétiques et passagers* ; dont la durée varie de 3 semaines à 1 mois (dans un seul cas, observation VII, elle dépasse 45 jours) ; *francs et généralisés*, forcés dans la plupart des cas, ils s'accompagnent généralement de décoloration des matières. La présence de sels et de pigments dans les urines signe l'origine hépatique de ces ictères. L'insuffisance fonctionnelle du foie est mise en évidence par diverses épreuves biologiques : réaction de Hanger, réaction de Mac Lagan, réaction de Takata, réaction à la galactosurie provoquée, taux de prothrombinémie. En somme tableau identique pour tous ces ictères de la streptomycine ; tableau d'ictère catarrhal, aujourd'hui classé parmi les hépatites infectieuses à virus.

Epidémiologie

Confirmant les données cliniques, l'enquête épidémiologique apporte des renseignements plus précis en révélant certaines facilités de contamination. En effet trois de nos ictères sont survenus dans la même chambre (chambre n° 14, obs. I, II, IV), un autre (obs. III) couchait dans la chambre mitoyenne, mais passait l'après-midi auprès de ses camarades. L'infirmière de nuit utilisait la même seringue pour toute une aile de bâtiment soit 20 malades en 8 chambres. D'où l'idée d'une contamination possible pour ces 4 malades, contamination liée à l'utilisation d'une seringue commune. Dans le rapport de MATTEI les 20 cas d'ictères signalés concernent exclusivement des hommes, ce qui laisse à penser que l'épidémie est bien localisée dans une zone de traitement. DECOURT n'a observé aucune complication hépatique avec la streptomycine pendant une période de 6 mois puis l'épidémie survint permettant de soupçonner l'apparition d'un virus. Enfin BENHAMOU constate la disparition de ces ictères après l'institution d'un contrôle sévère du matériel d'injection.

L'apparition de l'ictère après arrêt du traitement par la streptomycine, de l'ordre de 2 mois et plus pour certaines de nos observations (II, III), n'est pas en contradiction avec une étiologie infectieuse, quand on connaît l'importance de la période d'incubation qui caractérise les hépatites d'inoculation.

Ces quelques données épidémiologiques situent le cadre et les conditions dans lesquelles se sont manifestés les ictères de la streptomycine et évoquent l'idée d'une maladie contagieuse.

Histologie

Objet de toute une étude précédente, les lésions histologiques mises en lumière par les ponctions biopsies du foie pratiquées par L. BERTRAND se sont révélées identiques et exactement superposables à celles des hépatites à virus, en particulier de l'hépatite infectieuse. Cette constatation confirme le bien fondé d'une hypothèse infectieuse.

Mise en évidence du virus

A l'heure actuelle seule l'expérimentation sur des volontaires humains serait capable de prouver la présence d'un virus dans les ictères de la streptomycine ; la rareté des ictères et l'absence de matériel humain ont rendu impossible une telle étude. D'autre part les travaux expérimentaux entrepris pour l'hépatite infectieuse se sont heurtés à de nombreux obstacles : absence de milieu de culture spécifique pour l'identification du virus, difficulté pour trouver les animaux de laboratoire réceptifs malgré les essais de transmission à des cobayes, embryons de poulet, oiseaux et rats ; aussi doit-on se contenter d'examiner les travaux entrepris au sujet des hépatites d'inoculation. Ces travaux prouvent l'existence d'un « virus hépatite » ; la transmission de ces ictères en l'absence de médicament exclut la nocivité de ce dernier.

Expérimentation sur volontaires

Nombreuses sont les expériences entreprises et nous n'en relèverons que quelques-unes. BEESON, CHESNEY et MAC L'ARLAN inoculent par la voie intraveineuse 266 volontaires avec du plasma de convalescents d'oreillons provenant de 22 donneurs : après 44 à 123 jours d'incubation 101 cas d'ictères se déclarent. BRADLEY, LOUTIT et MAUNSELL provoquent 26 cas d'ictères en introduisant du sérum ictérigène par la voie intradermique chez 47 volontaires, l'incubation varie de 46 à 104 jours et le même sérum transfusé à 17 volontaires provoque 10 cas d'hépatites après une incubation de 45 à 96 jours. FINDLAY et MARTIN recueillent les lavages naso-pharyngés d'un ictère post-vaccinal pour les administrer à 4 volontaires, par la voie nasale ; trois ictères se déclarent après 28, 30 et 50 jours d'incubation. MAC CALLUM et BAUER utilisent du sérum ictérigène pour transmettre la maladie à 4 volontaires après 59 à 129 jours d'incubation en inoculant 11 sujets par voie sous-cutanée. De la même façon MAC CALLUM, STEWART et BRADLEY obtiennent 9 ictères avec 18 volontaires expérimentés.

NEEFE, STOKES et REINHOLD injectent du sérum dans les veines de 7 sujets d'expérience, 4 ictères apparaissent après 73 à 100 jours ; les fèces de ces derniers, prélevées 7 jours avant et 18 jours après la jaunisse, ne sont d'aucun effet par la voie orale sur 19 volontaires. OLIPHANT, GILLIAM et LARSON transmettent par voie sous-cutanée une hépatite post-vaccinale à 12 volontaires (groupe A) sur 50 ; le sérum de ce groupe infecte 2 volontaires sur 10 par la même voie. PAUL, HAVENS, SABIN et PHILIP obtiennent 4 ictères en inoculant par la voie sous-cutanée 10 volontaires avec du sérum de convalescent de « sand fly fever », l'incubation varie de 72 à 94 jours ; le sang, prélevé chez ces 4 ictériques 60 jours avant la jaunisse et 34 jours après l'inoculation, provoque 3 nouveaux ictères par inoculation sous-cutanée chez 8 volontaires, l'incubation va de 74 à 132 jours.

Ces travaux expérimentaux prouvent l'origine infectieuse des hépatites d'inoculation et l'existence d'un virus ictérigène. L'étude du mécanisme d'infection permettra d'expliquer et de comprendre les ictères de la streptomycine.

MÉCANISME DE L'INFECTION

Comment un tel virus peut-il se propager dans une salle d'hôpital d'un malade à l'autre à la faveur d'un traitement par piqûre, ponction... et réaliser ainsi un ictère d'inoculation ? Certaines données cliniques et expérimentales permettent de répondre à une telle question.

Etudes cliniques

Si l'on parcourt rapidement les différents rapports concernant de telles épidémies, on constate qu'ils aboutissent tous à des conclusions identiques. C'est ainsi que SALAMAN et SHEEHAN ont vérifié que la stérilisation plus complète du matériel d'injection et l'utilisation d'une seringue individuelle entraînait la disparition presque totale des ictères post-arsénothérapiques. LAIRD de son côté montre, statistiques à l'appui, qu'une stérilisation adéquate du matériel a eu pour effet de diminuer le pourcentage d'hépatites chez les syphilitiques à l'occasion de leur traitement. MORTON signale que, trois mois après l'introduction d'un service de contrôle dans la stérilisation, le nombre d'ictères dans la clinique des maladies vénériennes subit un rapide déclin ; il conclut en ces termes : « si des cas d'hépatites peuvent survenir dans certain type de clinique où l'on pratique des injections multiples, deux étapes sont nécessaires : l'introduction d'un virus transmissible par la seringue à partir d'un malade et sa propagation ultérieure par des seringues mal stérilisées ». BICKEL cite le cas de 3 ictères transmis par un médecin au cours d'injections sclérosantes pour varices ; le médecin responsable convoquait les 6 malades en traitement le même jour et utilisait des seringues et deux aiguilles spéciales rapidement et sommairement stérilisées après chaque emploi. DARMADY et HARDWICK s'aperçoivent que parmi 182 malades atteints de jaunisse admis à leur hôpital, 34 avaient reçu dans les 200 jours précédents des injections intraveineuses ou intramusculaires ; à leur avis cette contamination est favo-

risée par le fait que la quantité du principe ictérogénique peut être très minime et se loger dans n'importe quelle seringue, de plus cet agent résiste à la chaleur et n'est pas détruit par les méthodes ordinaires de stérilisation. L. HOWELS et O. KERR comptent 60 cas d'ictères sur 1.000 sujets traités par la pénicilline dans un centre de maladies vénériennes ; une seringue servait pour 5 malades et elle n'était pas toujours stérilisée entre chaque injection. Dans des conclusions prudentes les auteurs pensent que l'antibiotique n'est pas la cause directe de l'hépatite, l'hypothèse d'un virus ictérigène transmis par cette technique d'injection imparfaite leur paraît plus probable. D'une manière plus formelle MALMROS attire l'attention sur les risques d'hépatite accompagnant le fait de prélever du sang au doigt ou au lobe de l'oreille avec un même instrument (blood gun) chez plusieurs diabétiques, cet instrument étant nettoyé à la hâte par un rinçage à l'éther. L'épidémie, qui sévissait dans une clinique de diabétiques, prit fin 3 mois après que l'on ait attiré l'attention du personnel sur les défauts de la technique. Enfin BENHAMOU, à propos de 8 ictères apparus au cours du traitement par la streptomycine, signale qu'ils ont disparu dès qu'un contrôle sévère du matériel d'injection a été pratiqué.

Tous ces témoignages concordants accusent le matériel d'injection de la propagation des ictères. Une technique est à ce point de vue particulièrement dangereuse, c'est celle qui consiste à introduire dans une même seringue une dose importante de médicament et à distribuer successivement à plusieurs malades son contenu en changeant seulement d'aiguille entre chaque injection ; or les expériences suivantes prouvent que la seringue peut se contaminer au cours de cette pratique lors même de la première injection et confirment les constatations cliniques précédentes.

Etudes expérimentales

Le but de ces expériences est de démontrer comment le matériel peut s'infecter et demeurer infectieux malgré une stérilisation paraissant convenable, grâce à la résistance du virus.

Cette contamination est évidente lorsqu'il s'agit de seringues utilisées pour des injections intraveineuses : l'opérateur aspire un peu de sang pour s'assurer que l'aiguille est dans la veine. Dans le cas de seringues servant uniquement à des injections intramusculaires, l'examen microscopique permet de découvrir une quantité plus ou moins forte de globules rouges provenant du reflux dans la seringue surtout si le sujet contracte fortement son muscle (HUGHES), la quantité de sang qui reflue à l'intérieur de l'aiguille est supérieure à la contenance de cette aiguille et par conséquent vient infecter la seringue ; nous savons que l'inoculation à des volontaires de très petites quantités de sérum contaminé est capable de provoquer l'hépatite.

Expérience de MENDELSSHON et WITTS. — En 1945 ces deux auteurs ont étudié le mécanisme de contamination d'une seringue au cours de la ponction veineuse : avec une seringue contenant du bleu de méthylène, ils ponctionnent un tube en caoutchouc dans lequel coule de l'eau en dirigeant l'aiguille dans le même sens que le courant, dès que la pression dynamique causée par le courant de l'eau devient supérieure à la pression hydrostatique le contenu de la seringue de ponction est attiré par succion à l'intérieur du tube en caoutchouc, teignant l'eau en bleu.

Expérience de MALMROS, WILANDER et HERNER. — Estimant que les conditions expérimentales de MENDELSSHON et WITTS n'étaient pas en accord avec les conditions physiologiques, ces auteurs ont repris cette expérience. Alors que MENDELSSHON et WITTS utilisent la même pression hydrostatique (physiologiquement la pression veineuse s'élève à 1.200 mm. d'eau après pose du garrot et tombe rapidement à 40-80 mm. quand celui-ci est relâché), les auteurs utilisent un tube transparent en plastique de 1 m. 50 de long rempli d'eau à l'aide d'un entonnoir ; ce tube est disposé de façon à présenter un segment horizontal et un vertical. Au début de l'expérience le segment horizontal est obturé à une extrémité par une pince, l'autre extrémité est élevée à 1.200 mm. La partie horizontale du tube est ponc-

tionnée à l'aide d'une aiguille ajustée à une seringue contenant une solution de bleu de méthylène, la pince enlevée permet l'écoulement du liquide et la pression hydrostatique est ramenée simultanément à la pression veineuse normale (40-80 mm. d'eau) en abaissant l'entonnoir. Ces conditions expérimentales ne permettent pas de démontrer une aspiration du bleu de méthylène de la seringue vers le tube. Cependant, considérant que l'interprétation de MENDELSSON et WITTS pouvait être théoriquement correcte, les auteurs répètent l'expérience avec un indicateur plus sensible : une solution de fluoresceine sodium à 20 p. 100. L'expérience faite dans une chambre noire à la lumière ultra-violette décèle ainsi la moindre trace de colorant qui donne dans l'eau une lumière jaune et brillante visible même à travers une membrane de plastique. Quelques secondes après la mise en mouvement de l'eau à l'intérieur du tube, un filet de fluoresceine jaillit à la pointe de l'aiguille. Les changements de pression hydrostatique provoqués en élevant ou abaissant alternativement l'entonnoir montrent que le flot venant de la seringue cesse ou augmente suivant les variations de pression. Avec l'aide de la fluoresceine ces auteurs ont montré également que le simple fait d'ajuster l'aiguille chassait une goutte du colorant si l'aiguille stérilisée par ébullition contenait encore une petite goutte d'eau quand elle était fixée à la seringue. Cependant la stérilisation à sec des aiguilles n'offre pas de protection contre l'aspiration résultant de la pression dynamique négative car même avec des aiguilles stérilisées à sec ils obtinrent une traînée distincte de fluoresceine dans le tube. En conclusion quand le sang est tiré d'une veine selon la méthode habituelle avec une seringue, il y a aspiration de sang dans la veine quand le garot est ôté. Si la seringue n'est pas stérile le malade est exposé à la contamination.

Dangers de la mycothérapie. — L'apparition récente de la mycothérapie en thérapeutique a nécessité l'usage de piqûres répétées pour l'administration de la plupart des antibiotiques. Ainsi que l'ont rapporté MOLLARET et REILLY elle comporte des dangers ; l'observation très intéressante publiée par ces

deux auteurs illustre clairement cette assertion et a la valeur d'une expérimentation : chez un sujet traité par la streptomycine un germe, en principe streptomyco-sensible, se développe dans des tissus infiltrés 6 fois par jour par l'antibiotique. Il fut prouvé bactériologiquement que ce germe appartenait à une souche particulièrement strepto-résistante d'*Hemophilus influenzae* provenant d'un nourrisson d'une chambre voisine décédé 15 jours auparavant, le mode de contamination impliqué fut l'injection de l'antibiotique.

Il est regrettable que des travaux expérimentaux n'aient pas été entrepris sur les ictères de la streptomycine, comme cela a été fait pour la pénicilline, de façon à transmettre ces ictères par inoculation à des volontaires. Cette carence s'explique par le petit nombre d'ictères rencontrés jusqu'ici et par l'absence de cas aux Etats-Unis d'Amérique où la pathologie de la seringue était connue bien avant qu'elle ne le soit chez nous, les hôpitaux mieux outillés et la stérilisation plus perfectionnée. Cependant l'observation de MOLLARET et REILLY a la valeur d'une expérience car il y a transmission d'un germe au cours de la streptomycothérapie. Logiquement on peut induire qu'un virus peut prendre facilement la place d'*Hemophilus influenzae*.

Résistance du virus. — Indépendamment de la technique d'injection, un autre facteur peut jouer à l'insu de l'opérateur : c'est la résistance du virus à la destruction par un désinfectant ou tout autre moyen de stérilisation. Les études expérimentales ont montré que le « virus hépatite » résiste à la température 56° C. pendant plus d'une heure, qu'il reste actif plusieurs années dans du matériel en glacière et survit des mois dans un sérum contenant du merthiolate à la concentration de 1/2.000 ; dans un mélange à parties égales de phénol et d'éther à la concentration de 0,5 p. 100 ; dans un tricrésol à la concentration de 0,2 p. 100. Ajoutons que la résistance au chlore d'un virus hépatite dans de l'eau contaminée expérimentalement est supérieure à celle des bactéries pathogènes rencontrées habituellement dans l'eau courante.

Donc une technique de stérilisation qui serait convenable pour des germes infectieux banaux laisse intacte la virulence d'un agent d'hépatite qui, ayant pénétré avant la stérilisation dans le matériel d'injection selon le mécanisme décrit plus haut, est inoculé au malade dans des conditions quasi-expérimentales.

Autres moyens possibles de contamination. — La pathologie par la seringue est certainement le mode le plus fréquent de contamination. Nous devons envisager cependant d'autres explications et avec CHRISTOL nous étudierons successivement le rôle du flacon d'antibiotique, le rôle possible de la voie percutanée, enfin le rôle de la sonde duodénale.

Le flacon d'antibiotique contenant plusieurs doses est distribué à un groupe de malades. Une seringue contaminée suivant le processus précédent peut souiller à son tour le flacon d'antibiotique en y introduisant un germe ou un virus. L'injection préalable d'air à l'intérieur du flacon pour faciliter le remplissage de la seringue favorise cette contamination, car c'est un véritable lessivage de la seringue à l'intérieur du flacon ; il n'est pas étonnant que l'antibiotique puisse par la suite transmettre une infection. Ce mode d'inoculation ne sort pas du cadre de la pathologie de la seringue.

Expérimentalement BRADLEY, LOUTIT et MAUNSELL ont pu provoquer 26 cas d'ictères par voie intradermique en inoculant 47 volontaires avec du sérum ictérigène. La présence d'excoriations cutanées (engelures fissuraires) sur les mains de personnes manipulant l'antibiotique, expliquerait l'apparition des 3 cas d'ictères parmi 20 infirmières dans les observations de DECOURT. Ce mode de contamination entre aussi dans le cadre des hépatites d'inoculation.

La transmission par la sonde duodénale au cours des divers tubages effectués chez les malades atteints d'ictères a été invoquée par plusieurs auteurs. La présence du virus dans le duodénum n'a été prouvée que pour l'hépatite épidémique, mais expérimentalement on n'a jamais trouvé de virus dans le tube digestif des volontaires atteints d'hépatite d'inoculation.

Ce mode de transmission pose une fois de plus le problème de la parenté des virus ictérigènes.

* * *

Grâce à l'expérimentation, l'existence d'un virus a été démontrée dans les hépatites d'inoculation. La preuve est faite que le matériel d'injection peut s'infecter et demeurer infectieux malgré une stérilisation convenable étant donné la résistance inhabituelle du virus. Les caractères cliniques, les données épidémiologiques et les lésions histologiques sont identiques pour les ictères de la streptomycine et pour les hépatites d'inoculation. La pratique de la pénicillinothérapie a entraîné l'apparition d'ictères dont la nature infectieuse a été démontrée expérimentalement par inoculation à des volontaires (chapitre I) ; rien ne paraît s'opposer à ce qu'un processus identique intervienne au cours de la streptomycothérapie d'autant plus que l'antibiotique, bien que ne jouant aucun rôle par sa toxicité, est le lien qui réunit tous ces ictères.

En définitive, il semble que les ictères de la streptomycine répondent à la définition de l'ictère d'inoculation. Cette conclusion nous oblige à aborder plus longuement la question des rapports de l'ictère d'inoculation avec l'hépatite épidémique. Cette question, à peine ébauchée au chapitre I, met en cause la source du virus et pose le problème de l'identité des virus ictérigènes.

CHAPITRE IV

RAPPORTS AVEC L'HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE

Dès leur apparition les hépatites d'inoculation ont posé le problème de leurs rapports avec l'hépatite épidémique naturelle. Certains auteurs ont admis qu'il s'agissait d'une même maladie : l'hépatite infectieuse, qui se manifestait naturellement lorsque la voie d'infestation était la voie digestive et qui réalisait accidentellement une hépatite d'inoculation à la faveur d'un traitement utilisant la voie parentérale. Cependant il ne semble pas que l'on puisse admettre sans discussion une telle hypothèse. Évidemment rien ne montre l'existence d'une maladie spontanée due au virus d' « homologous serum jaundice » pouvant servir de réservoir de virus pour cette affection. Il apparaîtrait logique de conclure que le réservoir de virus se trouve plutôt chez les individus qui hébergent le virus de l'hépatite infectieuse ; le fait que le sérum sanguin provenant d'un cas d'hépatite infectieuse, injecté par voie parentérale, produit une maladie qui ne se distingue en rien de l'ictère par inoculation, même en ce qui concerne la longueur de l'incubation, paraît confirmer cette affirmation. L'étude des virus n'a pas apporté les résultats escomptés. Certes on a cherché à pratiquer l'inoculation expérimentale aux animaux de laboratoire de l'hépatite épidémique spontanée, de l' « homologous serum jaundice »

et de l'ictère après arsénothérapie à titre comparatif, ces recherches se sont soldées par un échec. Seules les expériences sur volontaires humains ont fourni des résultats intéressants.

Durant les années 1945-1946 on a trouvé au laboratoire de la « Neurotropic virus disease commission » que les deux agents sont filtrables et résistent à la température de 56° centigrades pendant au moins une demi-heure ainsi qu'à la chloruration. Toutes ces conclusions paraissent donner raison aux auteurs qui pensent que les virus sont identiques, mais il reste à déterminer si les différences dans la longueur de l'incubation, la répartition du virus et la durée de contagiosité, le mode de transmission et l'absence d'immunité croisée, représentent des activités de virus différents ou bien des manifestations antigéniques différentes de races variées d'un même virus.

Il convient d'étudier séparément chacune de ces questions avant d'essayer d'apporter une solution au problème.

1° ÉTUDE DE LA PÉRIODE D'INCUBATION

La période d'incubation de l'hépatite épidémique varie habituellement entre deux et six semaines ; l'hépatite d'inoculation ne se manifeste parfois que plusieurs mois après la contamination. Cependant, expérimentalement, on a montré que certains facteurs influencent la longueur de cette période qui normalement, pour beaucoup de maladies infectieuses, n'est pas fixe et varie à l'intérieur de certaines limites.

Variations expérimentales

STERNBERG et REED, étudiant l'effet protecteur des sérums immuns vaccinaux, ont conclu que l'apparition des lésions est retardée aussi longtemps que certaines substances antitoxiques, apportées par le sérum, sont présentes dans le corps de l'animal vacciné. Lorsque ces substances ont été éliminées, le processus l'emporte à nouveau bien que modifié dans le cours de son développement. SCHAEFFER et MUCKENFUS donnent les résultats

suivants d'une étude sur les tests de neutralisation de la polio-myélite : « la période d'incubation moyenne suivant l'inoculation avec du virus et du sérum non immun a été de 8,3 jours et avec du virus et du sérum immun de 14,3 jours (prolongation 72 p. 100).

L'étude faite par DUNCAN, STOKES et NICHOLSON porte sur 4.780 militaires ayant reçu du sang ou du plasma au moment de leur blessure et dont 52 firent une hépatite dans un délai de 5 mois. 2.406 reçurent 10 cm³ de gamma globuline et 29 firent l'ictère 103 jours en moyenne après la transfusion originale et 53 jours à partir de l'administration de gamma globuline. Les 2.374 autres servirent de témoins, 23 firent une hépatite environ 84 jours après la transfusion originelle et 34 jours après que, désignés comme témoins, ils furent réunis avec ceux qui recevaient la gamma globuline. En conclusion, « l'administration d'une simple dose de 10 cm³ de gamma globuline au 50^e jour d'une période d'incubation moyenne de 84 jours chez les témoins non traités retardait le début de la phase aiguë de 19 jours ». La maladie qui se développe après une période d'incubation prolongée ne se distingue en aucune façon dans ses manifestations cliniques de celle qui suit une période d'incubation plus courte.

Expérimentation sur l'hépatite d'inoculation et l'hépatite infectieuse

AYCOCK et OREN ont effectué une série d'expériences qui ont donné les résultats suivants : soixante cas d'hépatites infectieuses ont été transmis à des volontaires par les voies intra-nasales ou orales avec une incubation moyenne de 28,4 jours ; dans 22 autres cas, où la transmission a été faite par une injection parentérale de sérum provenant d'hépatite infectieuse, la période d'incubation a duré 61,6 jours (prolongation 116 p. 100). Pour dix cas d'hépatites sériques, dont la nature n'est pas très bien précisée, la transmission s'est effectuée par administration intra-nasale ou orale de sérum infectieux et l'incubation a été de 46,1 jours. Sept autres cas consécutifs à une injection paren-

térale ont eu une incubation de 87,8 jours (prolongation 90,4 p. 100).

En somme dans les deux maladies où la transmission a été faite par voie intra-nasale, orale, ou par contact infectieux, les périodes d'incubation tendent à être celles de l'hépatite infectieuse. Quand l'une ou l'autre des maladies a été transmise par injection parentérale de sérum de même type, la période d'incubation a été celle que l'on considère comme caractéristique de l'hépatite d'inoculation.

Interprétation des faits

Il apparaît ainsi que la différence dans les périodes d'incubation de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite d'inoculation peut être largement expliquée par la différence dans le mode de transmission habituel des deux maladies. La prolongation de l'incubation qui résulte du mélange du virus avec le sérum contenant des anticorps explique la plus longue incubation de l'hépatite d'innoculation. Cette prolongation peut dépendre soit du mélange *in vitro* du virus et du sérum, soit de l'injection du virus à des sujets protégés par sérum immun, soit de l'action des anticorps à la source du virus (sérum du donneur, inclusion de sérum immun, anticorps du récepteur). En effet, les individus en prolongation d'incubation qui reçoivent de la gamma globuline prolongent encore cette période. D'autre part l'action certaine du sérum du donneur est fournie par l'expérience suivante : dans 62 cas d'hépatites où le virus était « libre de sérum », soit qu'il ait été obtenu par lavages nasaux, dans les fèces, ou que la maladie ait été transmise par contact naturel ou par inoculation nasale ou orale, l'incubation moyenne a été de 29,9 jours. Dans 8 cas où le sérum sanguin du donneur a été utilisé par les voies nasales ou orales la période d'incubation a été de 38,8 jours (prolongation 29,8 p. 100). Il est donc possible que le mélange virus + sérum du donneur contenant des anticorps soit responsable en partie de la prolongation de l'hépatite sérique.

L'action des anticorps du récepteur est révélée par une étude sur la poliomyélite à l'aide d'animaux de laboratoire : des animaux connus, non immuns, sont injectés avec un virus (libre de sérum) mélangé avec un sérum immun connu (neutralisation de la polyomélite) et la prolongation de l'incubation atteint 72 p. 100. Il peut être intéressant de constater que si l'on additionne ces 72 p. 100 aux 29 p. 100, obtenus précédemment pour démontrer l'action du sérum donneur, on obtient un total de 101 p. 100 qui approche étroitement la prolongation habituelle de l'hépatite sérique sur l'hépatite épidémique. Ce fait suggère qu'il peut y avoir des anticorps à la fois dans le sérum du donneur et chez les malades récepteurs pour l'hépatite sérique et pour l'hépatite épidémique.

Chez des personnes non immunisées aucun mélange de virus avec l'anticorps ne peut exister chez l'un ou l'autre.

De cette discussion il ressort que la période d'incubation plus courte généralement regardée comme caractéristique de l'hépatite infectieuse est observée quand l'administration du virus se fait par voie intra-nasale ou orale ou par contact (virus libre de tout mélange avec sérum) ; la période d'incubation plus longue, caractéristique de l'hépatite d'inoculation, suit la transmission de l'un ou l'autre des deux types d'ictères par injection de sérum contenant le virus. On pense que cette prolongation d'incubation est le résultat d'une neutralisation partielle du virus par le mélange de sérum contenant des anticorps soit du donneur soit du récepteur ou par l'action in vitro sur le virus de sérum contenant des anticorps. Si l'on admet cette interprétation, une incubation longue ou courte peut être aussi bien le fait de l'une ou l'autre des maladies et ne permet pas à elle seule de poser un diagnostic certain.

2^o ÉTUDE DE LA RÉPARTITION DU VIRUS ET DE LA DURÉE DE CONTAGIOSITÉ

Expérimentalement quelques auteurs anglo-saxons ont mis en évidence un certain nombre de différences concernant la présence des virus respectifs de l'hépatite épidémique et de l'hépatite sérique dans le sang, dans les selles, dans l'urine et le nasopharynx étudiés aux divers stades de la maladie.

Le sang

Les résultats expérimentaux signalent que les deux virus sont présents dans le sang, seul varie le stade auquel on les y trouve. HAVENS a montré que le virus de l'hépatite épidémique est absent du sang pendant l'incubation, on le trouve trois jours avant le début de la maladie et durant la phase aiguë ; il disparaît 25 à 30 jours après l'attaque (convalescence). L'étude du virus sérique a été faite sur 29 volontaires à partir de 3 malades atteints d'hépatite d'inoculation. La présence du virus dans le sérum a été retrouvée au cours des 56, 66, 70^e jours de l'incubation (une hépatite déclarée sur 4 volontaires inoculés parentéralement), ainsi que pendant les phases préictériques et aiguës (3 volontaires sur 4 inoculés par voie parentérale présentèrent un ictère alors que le même sérum par voie orale ne donna ni maladie ni déviation du foie). 28 à 32 jours après le début de la maladie on ne retrouve plus le virus (5 volontaires inoculés, pas d'hépatite) ; on peut considérer cette période comme faisant partie de la convalescence. Dans une autre série d'expériences HAVENS a montré la présence du virus dans le sang 34 jours après l'inoculation expérimentale et 60 jours avant l'attaque de la maladie. OLIPHANT de son côté constate que le sang des malades convalescents inoculé à des volontaires 2 mois après la disparition de la jaunisse n'est plus infectieux.

HAVENS interprète ces faits de la façon suivante : l'invasion du sang périphérique est peut-être un phénomène relativement tardif de la période d'incubation de l'hépatite infectieuse. Dans la convalescence le virus disparaît, neutralisé semble-t-il aux environs de la quatrième semaine de la maladie. En ce qui concerne la jaunisse du sérum homologue l'invasion du sang survient au cours de la longue période d'incubation. La présence du virus aux 56^e, 66^e et 70^e jours de l'incubation de l'hépatite sérique et son absence pour l'hépatite épidémique peut être expliquée par cette longueur de l'incubation. Il est possible que les 20 à 30 premiers jours le flot sanguin soit libre dans les deux maladies et que par suite de l'importance de l'incubation dans l'ictère sérique la virulence précède le développement de l'hépatite. Pendant la convalescence on n'a pas prouvé l'existence du virus et son absence peut résulter de quelque forme de neutralisation au cours de la 4^e semaine de la maladie.

Les selles

Les expériences pour retrouver le virus dans les fèces de personnes atteintes de l'une ou l'autre des deux maladies ont donné les résultats suivants : HAVENS utilise les matières de 5 malades qui ont contracté l'hépatite épidémique par la voie orale. Par la voie parentérale ou par absorption il introduit le matériel infectieux chez 15 volontaires et détermine l'apparition de 10 ictères, les selles étant prélevées pendant les phases pré-ictérique et aiguë de la maladie. Mais 25 à 30 jours après le début (convalescence) les fèces des 5 malades furent sans effet sur 10 autres volontaires.

NEEFE et STOKES montrent que les selles de volontaires convalescents d'hépatite épidémique ne sont plus contagieuses trois semaines après la disparition de la jaunisse. Avec REINOOLD ils inoculent 12 volontaires avec des fèces prélevées en période aiguë d'hépatite épidémique, 6 contractent la maladie après 26 jours d'incubation. Ils administrent par la voie orale à 7 volontaires les selles de deux autres volontaires, selles prélevées pendant les états pré-ictérique et ictérique de l'hépatite épidémique

expérimentale, un seul contracte la maladie 26 jours plus tard, montrant la présence du virus pendant la maladie active. Les 2 mêmes volontaires fournissent des matières 3 semaines après la disparition de l'ictère, celles-ci sont administrées par la voie orale à 7 volontaires, aucun ne manifesta de signe d'hépatite durant une période d'observation de 4 mois : le virus n'était donc plus présent.

FINDLAY et WILLCOX utilisent les fèces prélevées les 5 premiers jours de l'ictère épidémique chez des malades différents. Par la voie orale ils donnent ces fèces, émulsionnées dans du lait, à 18 volontaires, 7 contractèrent l'hépatite épidémique après 17 à 28 jours (à noter que pour 6 volontaires ils utilisèrent un filtrat de selles qui provoqua 2 ictères, prouvant ainsi que le virus était filtrable).

Des travaux semblables ont été effectués pour les fèces de malades atteints d'hépatite d'inoculation. HAVENS mélange les selles de 3 malades en période aiguë. Le sérum de ces malades était reconnu infectieux mais l'absorption du mélange par 6 volontaires resta sans effet. Il semble donc que, durant la période aiguë de l'ictère sérique, le virus n'est pas présent dans les fèces ou bien qu'il est inefficace quand il est administré par la voie gastro-intestinale. NEEFE, STOKES et GELLIS rapportent que le virus est absent des selles pendant la phase aiguë. NEEFE, STOKES et REINHOLD utilisent des fèces rassemblées chez 6 malades durant les états pré-ictérique et ictérique de l'hépatite sérique, l'expérimentation porte sur 19 volontaires qui reçurent le mélange par la voie orale. Pendant 10 mois pour un premier groupe, 7 mois pour un deuxième groupe et 4 mois pour un troisième groupe on n'observa aucun signe d'hépatite, l'agent est donc absent ou inactif par la voie gastro-intestinale. Il semble par conséquent que si le virus de l'hépatite épidémique se rencontre régulièrement dans les matières fécales d'où il est facile de l'extraire (FORD, MAC CALLUM et NEEFE), celui de l'ictère d'inoculation ne s'y manifeste pas de façon certaine.

Urine et naso-pharynx

Des essais entrepris pour démontrer la présence du virus dans l'urine ou le nasopharynx à diverses périodes de l'hépatite épidémique ont donné des résultats contradictoires bien qu'en général négatifs.

FINDLAY et WILLCOX font boire à 6 volontaires de l'urine provenant d'un malade atteint d'ictère épidémique avec selles infectieuses, 3 volontaires contractèrent la maladie prouvant ainsi la présence du virus à la fois dans les fèces et dans l'urine. HAVENS rassemble chez 5 malades en période aiguë d'hépatite épidémique des spécimens d'urine et de lavage nasopharyngé ; alors que le virus était présent dans les selles et le sérum, aucun des 6 volontaires qui absorbèrent et vomirent le mélange par le nez ne contracta la maladie.

Le nombre d'essais effectués est trop restreint pour que l'on puisse en tirer une conclusion définitive mais, de l'ensemble de ces expériences, il ressort que le virus de l'hépatite épidémique est présent dans les selles et le sérum pendant la phase aiguë, le virus de l'hépatite sérique est présent dans le sérum seulement pendant une partie de l'incubation et durant la phase aiguë. Les essais tentés pour démontrer la présence du virus dans les selles de l'hépatite d'inoculation et la contagiosité des matières par la voie orale se sont soldés par un échec et laissent à penser que la voie bucco-intestinale n'a pas autant d'importance pour l'hépatite sérique.

3° ÉTUDE DU MODE DE TRANSMISSION

L'état actuel de nos connaissances permet d'interpréter de façon satisfaisante le mode de transmission naturel de l'hépatite épidémique, mais les données sont moins précises en ce qui concerne l'hépatite d'inoculation.

D'une façon générale on admet que l'hépatite épidémique se transmet le plus souvent par la voie digestive (waterborn

virus) grâce à la contamination de l'eau, des aliments, du lait par des fèces de malades. L'homme semble donc être la source principale du virus qui, étant donné ses conditions de résistance, peut survivre pendant une longue période après abandon de l'hôte humain. Cependant d'autres théories ont été émises. GAULD tente d'expliquer la tendance saisonnière de la maladie en invoquant la transmission par la voie respiratoire (airborn virus) ; les résultats expérimentaux contradictoires sur la présence du virus dans le nasopharynx ainsi que l'absence de contagion dans les salles d'hôpitaux, milieu favorable à une telle transmission, ne paraissent pas confirmer cette opinion. La transmission par la voie sanguine (bloodborn virus) est plus facilement réalisable. Expérimentalement on a transmis l'hépatite épidémique par injection parentérale de sang ou de sérum, mais il faut reconnaître que ce mode de transmission n'est pas habituellement le mode de transmission naturelle de la maladie. L'infectiosité des quantités infimes qui peuvent être transmises, la présence insoupçonnée ou effective des muridées dans les différents endroits où des manifestations de l'hépatite épidémique ont été décrites par de nombreux auteurs entre autre PÉLISSIER et LUMARET, le début des épidémies constatées dans les ports et l'apparition simultanée de plusieurs foyers font penser que le virus a pu être transmis par des puces.

L'expérimentation a confirmé la transmission habituelle par la voie digestive. En partant du liquide duodénal on a pu inoculer la maladie aux porcs, à la souris, aux singes, aux canaris. MAC CALLUM et MILES ont transmis l'hépatite infectieuse à des rats blancs soumis à un régime carencé en protéines, destiné à abaisser leur résistance. Mais le pourcentage de résultats positifs est très faible et il n'a jamais été possible de réaliser des passages en série. L'utilisation de volontaires humains a donné des précisions plus intéressantes, HAVENS provoque un ictère fébrile chez des volontaires auxquels il donne, par la voie orale, des filtrats de liquide duodénal ou d'urine prélevés en période pré-ictérique ou de début d'ictère. FINDLAY et WILLCOX obtiennent les mêmes résultats en administrant des matières fécales. DRILL et PAUL transmettent l'hépatite

avec du sérum d'ictérique contenu dans des capsules de gélatine. MAC CALLUM et BRADLEY réalisent la maladie par instillation de sécrétions pharyngées dans le nez ou l'œil de volontaires. Le circuit bucco-intestinal apparaît donc comme le mécanisme naturel de la perpétuation de la maladie.

Il ne paraît pas en être de même pour l'hépatite d'inoculation. Si l'on en juge par les données expérimentales, cette maladie a pu être transmise à l'homme par inoculation parentérale mais jamais par voie buccale. Il a été établi que tous les essais pour démontrer la présence du virus dans les fèces de malades en période aiguë, ayant contracté la maladie par inoculation parentérale, ont été infructueux. L'échec pour démontrer la présence du virus dans les produits biologiques humains autres que le sang ou ses dérivés indique que ce dernier est la principale source d'infection. La transmission habituelle de l'hépatite d'inoculation s'effectue par la voie sanguine, elle peut résulter de transfusions de sang, de plasma, de sérum ou de leur inclusion à d'autres produits biologiques qui sont administrés parentéralement dans un but de diagnostic, de prophylaxie ou de thérapeutique. Enfin il convient d'ajouter les risques inhérents à l'utilisation d'un matériel d'injection insuffisamment stérilisé. Le temps de survie du virus dans les produits du sang est considérable et intervient dans la contagiosité de ces produits.

A bien regarder la transmission de l'hépatite d'inoculation est une transmission artificielle reposant sur l'apparition de moyens thérapeutiques nouveaux.

Bien qu'elle n'ait pas été rapportée, la transmission par insectes piqueurs doit être reconsidérée.

D'autres modes de transmission sont certainement encore inconnus, à l'heure présente une différence entre l'hépatite infectieuse et l'hépatite d'inoculation est pourtant bien établie : la possibilité de transmettre l'hépatite épidémique par la voie orale alors que cette voie a toujours été jusqu'ici vouée à l'échec en ce qui concerne l'hépatite d'inoculation. Ce fait permet de soupçonner l'existence de virus différents.

4^o ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ CROISÉE

Aux yeux d'HAVENS la principale différence entre les deux virus, et par conséquent entre les deux maladies, réside dans le fait que l'immunité conférée transitoirement à certains volontaires par l'inoculation du virus de l'ictère épidémique ne les protégerait pas contre le virus de l'hépatite d'inoculation et que l'immunité conférée par un ictère post-transfusionnel n'exercerait aucune protection vis-à-vis de l'ictère infectieux. Cette question est difficile à étudier mais de nombreux auteurs ont publié des rapports détaillés à ce sujet.

Causes d'erreur

Les résultats contradictoires rapportés à ce jour s'expliqueraient par la présence de nombreux facteurs qui peuvent conduire à interpréter d'une façon erronée les données sur l'immunité croisée. Ces facteurs sont les suivants : ignorance de la provenance des agents des hépatites intéressées, variation avec l'âge de la susceptibilité pour l'hépatite épidémique, incertitude du diagnostic exact de l'hépatite première, possibilité d'hépatite sans ictère pouvant être suivie d'immunité, présence ou absence d'immunité homologue chez des personnes servant à l'étude de l'immunité croisée, manque de données concernant la durée de l'immunité homologue en supposant qu'elle existe.

Immunité homologue

Pour que l'absence d'immunité croisée puisse permettre d'affirmer ou de soupçonner l'existence de deux maladies, il faut établir de façon certaine l'existence d'immunité homologue conférée par les deux maladies.

En ce qui concerne l'hépatite épidémique, CAMERON rapporte qu'une deuxième attaque et non une rechute a été rare en Palestine où la maladie existe à l'état endémique. FINDLAY et ses collaborateurs ont examiné 792 officiers et 1.822 enrôlés

et concluent qu'une première attaque de l'hépatite épidémique confère une immunité importante mais non absolue. Enfin, la rareté de la maladie chez des personnes ayant plus de 35 ans comparée à la fréquence chez les enfants et les adultes jeunes suggère que les premiers ont été immunisés par une infection antérieure apparente ou inapparente.

En ce qui concerne l'hépatite d'inoculation, OLIPHANT, 12 à 18 mois après une hépatite post-vaccinale (vaccin anti-amaril) expérimentale, a réinjecté ce même vaccin à 10 personnes et 10 témoins normaux, seuls 3 des témoins contractèrent un ictère. Ces résultats suggèrent l'existence d'immunité homologue pour l'hépatite d'inoculation.

Immunité croisée

Les données sont contradictoires. Dans une unité de l'armée, MAC FARLAN et CHESNEY ont étudié une épidémie d'ictères consécutive à une injection prophylactique de plasma de convalescent d'oreillons. Sur 175 hommes, 11 avaient eu dans leur enfance l'hépatite épidémique et 8 parmi ces 11 contractèrent l'ictère après l'injection de plasma de convalescent. FINDLAY après investigation épidémiologique pense de son côté que les personnes guéries d'hépatite épidémique sont moins sujettes à l'hépatite d'inoculation que les personnes indemnes. GORDON déclare à l'opposé qu'une première attaque d'ictère d'inoculation ne protège pas contre l'hépatite épidémique mais accroît plutôt la réceptivité à cette maladie. Après étude expérimentale OLIPHANT précise que l'hépatite d'inoculation est suivie d'immunité homologue et protège aussi contre l'hépatite épidémique ; seulement l'âge des sujets d'expérience n'est pas mentionné facteur important car il existe certainement une diminution de la susceptibilité pour cette dernière maladie au-dessus de 35 ans.

Les travaux les plus importants sur la question sont ceux de NEEFE, STOKES et GELLIS. Ces auteurs ont entrepris une série d'expériences dont voici un bref aperçu : six volontaires contractent expérimentalement une hépatite après administration parentérale de produit contenant un virus sérique. Après

guérison des 6 hommes sont inoculés par voie parentérale, avec du plasma contenant l'agent sérique, ainsi que 9 témoins normaux exempts de tout passé ictérique. Seuls 8 sujets sur les 9 témoins manifestent une hépatite avec ictère, les 6 premiers volontaires avaient résisté à une deuxième attaque par l'agent sérique. Ces 6 hommes sont inoculés à nouveau (1 par voie orale et 5 par voie parentérale) avec du matériel infecté par l'agent de l'hépatite épidémique ainsi que 12 témoins normaux (6 oralement et 6 parentéralement). 5 parmi les 6 hommes qui avaient résisté à l'agent sérique contractèrent une hépatite ; le seul qui demeura indemne avait déjà eu l'hépatite épidémique en 1943 et avait été inoculé par voie parentérale (remarquons qu'il avait eu les deux maladies). Aucun des 6 témoins inoculés par la voie parentérale ne contracta d'hépatite tandis que 5 témoins ayant absorbé le matériel infectieux par la voie orale développèrent une hépatite épidémique typique.

Ainsi il apparaît que les sujets ayant déjà eu une hépatite sérique résistent à une deuxième attaque par le même virus prouvant ainsi l'existence d'une immunité homologe. Le fait que 5 volontaires contractent l'hépatite épidémique témoigne en faveur de l'absence de l'immunité croisée. Il faut remarquer cependant que seuls les témoins qui absorbèrent le matériel infectieux firent une hépatite, l'inoculation par voie parentérale n'étant suivie d'aucun effet chez les 6 autres témoins.

On peut se demander si l'hépatite qui survient chez ceux qui ont déjà eu une hépatite du sérum est due à l'agent de l'hépatite épidémique ou à une réactivation de l'agent sérique. Il ne semble pas qu'une telle interprétation soit à retenir ; en effet OLIPHANT ne signale pas de réactivation dans ses expériences et indique que l'immunité sérique persiste au moins 12 à 18 mois ; d'autre part le début de la maladie survient 28 à 37 jours après l'inoculation, intervalle généralement reconnu comme correspondant à la période d'incubation de l'hépatite épidémique. Il apparaît donc que ces hommes n'étaient pas protégés contre l'agent de l'hépatite épidémique par leur résistance à l'agent de l'hépatite sérique. Huit mois après guérison d'ictère épidémique, 8 volontaires ont résisté à la réinfection

par le même agent. HAVENS rapporte que 3 hommes guéris d'hépatite d'inoculation et inoculés parentéralement avec l'agent de l'hépatite infectieuse ont contracté cette maladie après une incubation de 20 à 25 jours. Donc la résistance à la réinoculation par l'agent épidémique ne protège pas contre l'agent sérique.

Certains ont suggéré que l'utilisation de la gamma globuline pourrait permettre de distinguer les deux maladies par l'étude de son efficacité prophylactique, ce facteur est difficile à interpréter car la fraction de globuline peut contenir les anticorps de plusieurs agents d'hépatite.

La connaissance de l'immunité est limitée mais on peut conclure cependant à l'existence d'une immunité homologue après l'hépatite épidémique et l'hépatite d'inoculation. L'absence possible d'immunité croisée peut être due à des races différentes d'un même virus produisant soit l'hépatite épidémique soit l'hépatite d'inoculation. D'ailleurs on n'a pas exclu la possibilité de rencontrer cette absence d'immunité croisée pour des épidémies différentes de l'une ou l'autre maladie. De plus, pour les bactéries, l'immunité croisée servant à distinguer les races particulières d'un même organisme n'est pas nécessairement un critère de spécificité étiologique. Si malgré les causes d'erreur cette absence d'immunité croisée existe, et il y a de fortes chances pour qu'il en soit ainsi, les différences antigéniques entre les deux virus sont un argument de plus en faveur de l'autonomie de l'hépatite d'inoculation. On peut expliquer le fait en remarquant que le virus de l'hépatite d'inoculation, grâce à sa voie d'entrée parentérale, évite l'action des sucs digestifs qui pourraient modifier sa structure et, partant, ses propriétés antigéniques. La conclusion serait alors : même virus mais propriétés antigéniques différentes.

* * *

Peut-on à l'aide des conclusions précédentes résoudre le problème des rapports de l'hépatite épidémique et de l'hépatite d'inoculation ?

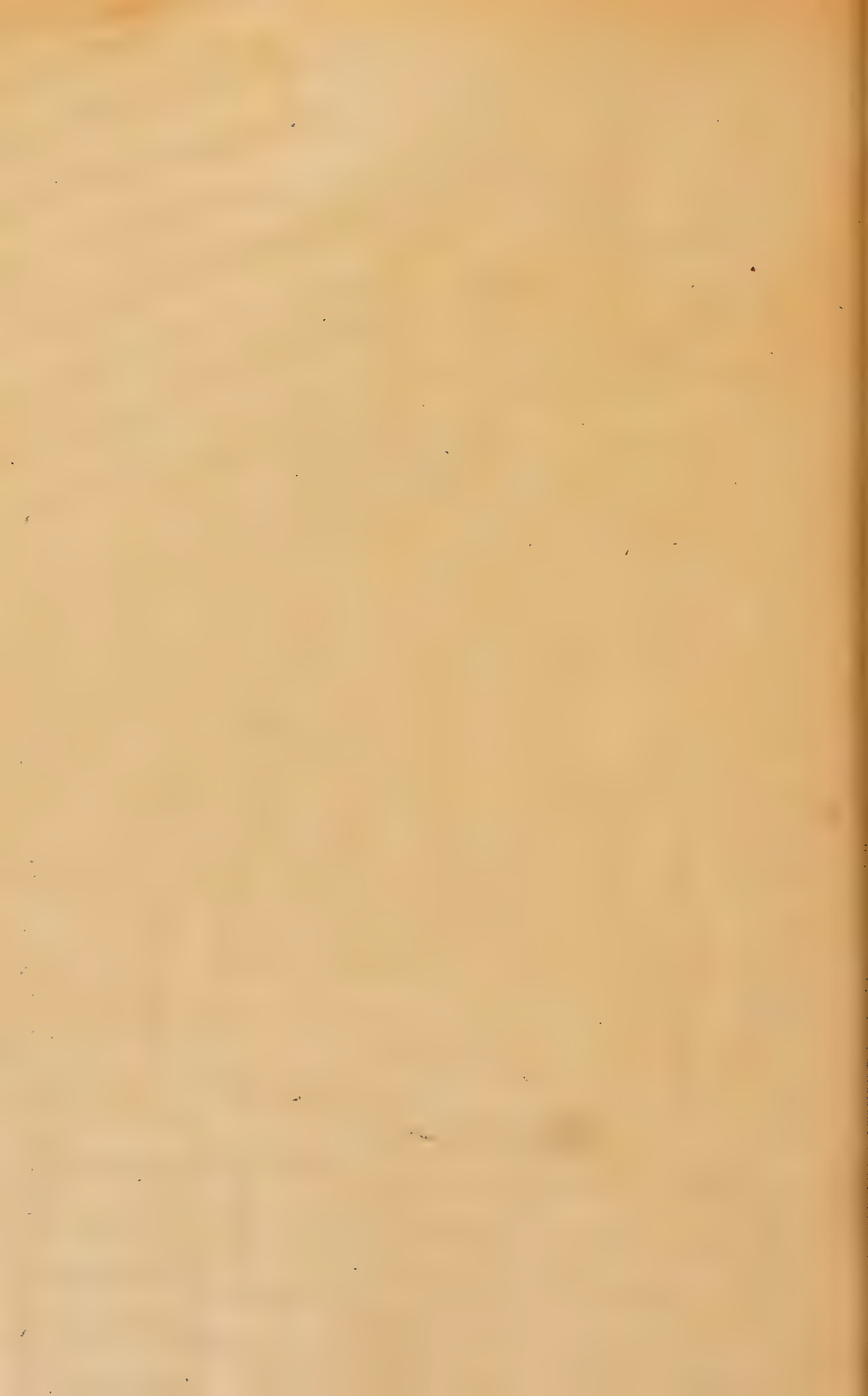
De nombreux arguments plaident en faveur d'un virus commun, unique responsable des deux maladies. Les « deux virus » peuvent être également transmis par des seringues, des aiguilles ou tout autre matériel de ponction insuffisamment stérilisé : l'hépatite qui se développe par la suite chez de tels sujets est très difficile à diagnostiquer d'autant plus qu'il n'existe aucune différence sensible dans la symptomatologie, la formule sanguine (leucopénie avec lymphocytose relative), les caractères biologiques et chimiques des humeurs, les lésions histologiques, et les tracés électrophorétiques. L'incubation plus longue de l'hépatite d'inoculation sur laquelle on avait cru pouvoir établir un diagnostic différentiel perd toute sa valeur quand on constate qu'elle dépend uniquement de la voie d'inoculation. Avec de tels considérants, il serait logique de conclure à l'identité des virus et des maladies s'il n'existait des faits discordants qui font ressortir la difficulté du problème : absence de transmission de l'hépatite d'inoculation par la voie orale et absence d'immunité croisée entre l'hépatite épidémique et l'hépatite d'inoculation.

Avant de conclure à l'existence de deux virus différents, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un même virus transformé par passage sur l'homme ou sur les animaux. Le mode d'inoculation parentéral exclut l'action des sucs digestifs, le peu de connaissances sur la transmission naturelle des deux maladies a fait soupçonner l'intervention d'insectes piqueurs et rien ne s'oppose à l'existence d'un cycle à l'intérieur de ces hôtes intermédiaires car il semble bien que le « virus hépatite » pris dans le sang n'est plus semblable au virus pris dans les selles. Comme le dit HAVENS, on ne pense pas avoir affaire à des activités de virus différents, mais plutôt à des différences antigéniques de races variées d'un même virus.

A l'heure actuelle on ne peut trancher définitivement la question et donner une solution au problème. Cependant, considérant que l'hépatite épidémique est transmissible par inoculation parentérale et que l'hépatite d'inoculation n'est pas transmissible par la voie entérale, on serait tenté de conclure que

la définition de l'hépatite d'inoculation est une définition artificielle et qu'il s'agit d'une hépatite épidémique inoculée.

L'identification du virus permettra peut-être de résoudre le problème. Des auteurs allemands ont rapporté que le virus de l'hépatite infectieuse est un corps polyédrique d'un diamètre de l'ordre de 180 millimicrons que l'on peut voir au microscope électronique. L'existence de réactions d'agglutination serait d'un grand secours pour identifier les races différentes. Quoiqu'il en soit, la possibilité d'une évolution défavorable vers l'ictère grave ou la transformation cirrhogène chez des sujets jeunes doit faire envisager l'application de mesures prophylactiques.



CHAPITRE V

CONCLUSION et PRÉVENTION

L'étude des ictères de la streptomycine nous a permis d'accomplir un tour d'horizon à peu près complet sur les ictères d'inoculation et d'en mesurer la diversité et l'importance. La généralisation des antibiotiques, l'accroissement et la fréquence des explorations biologiques, l'essor considérable de la transfusion de sang ou de ses dérivés, la tendance de la thérapeutique à s'étendre à des collectivités, la multiplication des injections et des prises de sang, tous ces facteurs favorisent l'éclosion d'ictères d'inoculation. Pour lutter avec efficacité contre un tel danger il convient d'envisager les conditions dans lesquelles ce risque peut survenir et les moyens dont nous disposons pour le prévenir et le combattre.

Conditions d'apparition

L'hépatite d'inoculation survient par définition après une injection parentérale introduisant le virus responsable. Les risques coexistent donc avec l'usage de sérum, de plasma, les transfusions de sang, avec toute prise de sang ou injection sous-cutanée, intramusculaire, intradermique, intraveineuse effectuée avec un matériel insuffisamment stérilisé. DARMADY et HARDWICK font remarquer la contagiosité d'une infime quantité de

principe ictérigène qui peut se loger dans n'importe quelle seringue ; en effet, BRADLEY, LOUTIT et MAUNSELL ont produit l'ictère par administration de 0,1 cm³ de sérum homologue.

Il est des cas où la stérilisation n'est pas adaptée à la résistance du virus et souvent la pénurie de matériel est responsable d'une mauvaise technique de stérilisation. En effet, dans un service hospitalier où l'on distribue un antibiotique injectable à plusieurs malades, le manque de matériel favorise l'usage d'une seringue commune pour ces injections en série et par conséquent la diffusion possible d'une épidémie. L'incertitude du diagnostic de l'hépatite sera une raison de plus pour mettre en œuvre les mesures d'hygiène et de prophylaxie contre l'hépatite épidémique.

Moyens d'action

Les moyens d'action sont différents suivant que le virus est stocké dans un produit d'injection ou bien qu'il est transmis directement d'un malade à un autre par une injection en série.

Si le produit d'injection est contaminé, les moyens de stérilisation ne devront ni détruire ni diminuer la valeur et les propriétés de ce produit ; en effet, l'utilisation de la chaleur pour inactiver un virus présent dans du sang ou du plasma détériorerait ces derniers et leur emploi en vue d'une transfusion serait tout à fait inutile. Deux méthodes de contrôle ont été proposées, les rayons ultra-violets et la gamma globuline.

MERCER, BLANCHAR et STOKES ont injecté à 15 volontaires du sérum ictérigène non irradié, ils obtinrent 3 hépatites avec ictère, 1 hépatite sans ictère et 3 hépatites douteuses. 11 volontaires reçurent de façon semblable le sérum irradié, on ne releva aucune altération de l'échantillon électrophorétique chez les sujets qui tous demeurèrent indemnes.

STOKES et BLANCHAR préconisent également l'emploi de la gamma globuline, cette dernière est administrée aux malades ou ajoutée au stock de sang ou de plasma. Cependant si la valeur protectrice est considérable pour l'hépatite infectieuse, elle est moins active à l'égard de l'hépatite d'inoculation dont

elle ne fait qu'atténuer la gravité. Cette administration doit d'ailleurs être faite au moins une semaine avant l'apparition de l'ictère et l'immunité obtenue ne se prolonge pas au delà de 6 à 8 semaines rendant très difficile l'utilisation de la méthode dans la pratique courante.

Une exploration plus complète du passé pathologique des donneurs permettrait peut-être d'éliminer certains donneurs infectieux au moins pendant une période d'un an après l'ictère. D'autre part en réduisant le nombre de donneurs pour un lot de sang non seulement on réduit les risques d'infection mais encore les dangers de diffusion de la maladie.

Les moyens d'action sur le matériel sont plus efficaces. Il est recommandé d'utiliser seulement une aiguille stérile sans seringue pour les prises de sang. Un matériel suffisant sera mis à la disposition du personnel de façon à pouvoir attribuer à chaque malade une seringue, deux si possible, les aiguilles seront également personnelles, le flacon d'antibiotique sera étiqueté ; de telles dispositions permettront d'établir un roulement dans la stérilisation et les opérateurs auront ainsi à leur disposition un matériel approprié. Pour les prises de sang capillaire le risque est plus grand avec les lancettes, instruments difficiles à stériliser et souvent nettoyés seulement à l'alcool ou à l'éther entre deux malades ; aussi MALMROS, WILANDER, et HERNER décrivent-ils une lancette spéciale facile à stériliser.

Les procédés classiques de stérilisation doivent aussi être complètement révisés et adaptés à la résistance du virus, supérieure à celle des bactéries ou autres agents pathogènes. Le simple lavage avec des solutions antiseptiques est loin de donner une sécurité absolue, il est nécessaire d'utiliser la chaleur pour arriver à un résultat convenable. D'après LOUTIT et MAUNSELL, une exposition des instruments à la chaleur sèche à 110° pendant une heure est nécessaire.

Une circulaire du ministère de la Santé, parue en 1947, résume la plupart des dispositions énoncées ci-dessus, et attire l'attention des médecins sur la nécessité absolue de réserver à chaque malade son matériel individuel, seringue et antibiotique. La

stérilisation du matériel d'injection doit être faite à l'autoclave ou au Poupinel pendant une heure à 160°. Les auteurs américains ont résolu la difficulté en utilisant des seringues en plastique qui sont détruites après l'emploi, nous ne pouvons nous permettre une telle libéralité ; les hôpitaux, avec leurs moyens considérables, ont plus de facilité pour réaliser les conditions requises que le médecin praticien, qui est appelé de plus en plus à pratiquer des injections en série souvent avec un matériel réduit et une stérilisation rudimentaire. Mais avec MOL-LARET et REILLY nous pensons que la conscience de chacun mise en éveil s'efforcera de réaliser le maximum de sécurité.

Toute atteinte hépatique par un virus entraîne un préjudice non seulement par le développement de la maladie mais encore par l'apparition de séquelles importantes : aussi est-il intéressant d'avoir mis à jour ce risque de transmission. Il est permis d'espérer qu'à l'avenir les hépatites d'inoculation, rançon inattendue du progrès de la médecine, disparaîtront grâce à la découverte de nouveaux perfectionnements dont les méthodes d'immunisation active en cours d'étude ne sont qu'un prélude.

BIBLIOGRAPHIE

- AYCOCK (W.I.) et OREN (W.F.). — *Amer. J. Med. Sc.*, **214**, 483-492, nov. 1947.
- BEESON (P.B.), CHESNEY (G.) et MAC FARLAN (A.M.). — *Lancet*, **1**, 814-816, 24 juin 1944.
- BENHAMOU (Ed.), DESTAING (F.), FERRAND (B.) et GAUTHIER (J.). — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **65**, 885-888, 1949.
- BERTRAND (L.). — *Semaine des Hôpitaux*, **25**, 769-771, 1949.
» *Soc. de Méd. de Marseille*, 4 juin 1949.
» *Presse Médicale*, **57**, 1218-1220, 25 déc. 1949.
- BICKEL (G.). — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **64**, p. 937, 8 oct. 1948.
» *Annales de Médecine*, **49**, p. 465, 1948.
- BLANCHARD (M.C.), STOKES (J.Jr), HAMPL (B.), WADE (G.R.) et SPIZIZEN (J.). — *J.A.M.A.*, **138**, 341-343, 2 oct. 1948.
- BRADLEY (W.H.), LOUTIT (J.F.) et MAUNSELL (K.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 268-269, 26 août 1944.
- CACHIN (M.). — *Semaine des Hôpitaux*, **25**, 2948-2957, 1949. *
- CAPPS (R.B.), SBOROV (V.) et SCHEIFFLEY (C.S.). — *J.A.M.A.*, **136**, 819-824, 20 mars 1948.
- CHRISTOL (D.). — *Presse Médicale*, **57**, 1109-1112, 30 nov. 1949.
- DARMADY (E.M.) et HARDWICK (C.). — *Lancet*, **2**, 106-107, 28 juil. 1945.

- DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.), JUPEAU (M.) et VILLIAUMEY (J.). — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **64**, 632-636, 1948.
- DIBLE (J.H.), MICHAEL (J.) et SHERLOCK (S.). — *Lancet*, **2**, 402-408, 1943.
- DROLLER (H.). — *Brit. Med. J.*, **1**, 623-625, 5 mai 1945.
- EPPINGER (H.). — *J. Springer*, Vienna 1937.
- FARRINGTON, HULL-SMITH, BUNN, MAC DERMOT. — *J.A.M.A.*, **134**, 679-688, 21 juin 1947.
- FINDLAY (G.M.) et MAC CALLUM (F.O.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, **31**, 197-308, nov. 1937.
- FINDLAY (G.M.) et MARTIN (N.H.). — *Lancet*, **1**, 678-680, 29 mai 1943.
- FINDLAY (G.M.) et WILCOX (R.R.). — *Lancet*, **1**, 212, 17 fév. 1945 ;
» *Lancet*, **1**, 594-597, 10 nov. 1945.
- FORD (J.C.). — *Lancet*, **1**, 675-678, 29 mai 1943.
- FOX (J.P.), MANSO (C.), PENNA (M.A.) et MADUREIRA. — *Am. J. Hyg.*, **36**, 68-116, 1942.
- GAULD (R.L.). — *Am. J. Pub. Health.*, **37**, 400-406, avril 1947.
- GROSSMAN, STEWART et STOKES. — *J.A.M.A.*, **129**, 991-994, 1945.
- HAVENS (W.P.). — *Amer. J. Pub. Health.*, **44**, 36-37, janv. 1946.
» *J. Exp. Med.*, **83**, 251-258, mars 1946.
» *J. Exp. Med.*, **83**, 441-447, juin 1946.
- HAVENS (W.P.) et PAUL (J.R.). — *J.A.M.A.*, **129**, 270-272, 22 sept. 1945.
- HOWELLS (I.) et KERR (D.). — *Lancet*, **1**, 51-52, 12 janv. 1946.
- HUGHES (R.R.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 685-688, 9 nov. 1946.
- HOFFBAUER (F.W.). — *J.A.M.A.*, **134**, 666-670, 1947.
- IVERSEN (P.) et ROHOLM (K.). — *Acta Path. et Microb. Scandi.*, **16**, 427-442, 1939.
» *Acta Med. Scand.*, **103**, 1-16, 1939.
- JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **65**, 712-718, 1949.
- JUNET (R.) et JUNET (W.). — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, **58**, 537-546, 25 juill. 1938.

- LAIRD (S.M.). — *Glasgow. M. J.*, **28**, 199-219, août 1947.
- LOUTIT (J.F.) et MAUNSELL (K.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 759-760, 1^{er} déc. 1945.
- LUCKE (B.). — *Amer. J. of Path.*, **20**, 471-619, 1944.
- MAC CALLUM (F.O.). — *Lancet*, **1**, 342, 17 mars 1945.
» *Proc. Roy. Soc. Med.*, **39**, 655-657, août 1946.
- MAC CALLUM (F.O.) et BAUER (D.J.). — *Lancet*, **1**, 622-625, 13 mai 1944.
- MAC CALLUM (F.O.) et MILES (J.A.R.). — *Lancet*, **1**, 3-4, 5 janv. 1946.
- MAC FARLAN (A.M.) et CHESNEY (G.). — *Lancet*, **1**, 816-817, 1944.
- MALLORY (T.B.). — *Amer. Med. J. Ass.*, **134**, 655-662, 21 juin 1947.
- MALMROS (H.), WILLANDER (O.) et HERNER (B.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 936-938, 27 nov. 1948.
- MATTEI (Ch.), TRISTANI, BARBE, MATTEI (C.) et GÉRARD. — *Acad. Nat. Med.*, 3 mai 1949.
- MARTIN (N.H.). — *Brit. J. Exper. Path.*, **27**, 363-368, déc. 1946.
- MENDELSSOHN (K.) et WITTS (L.J.). — *Brit. Med. J.*, **1**, 625-626, 5 mai 1945.
- MOLLARET (P.) et REILLY (J.). — *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, **63**, 30-32, 1947.
- MORTON (R.S.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 938-939, 27 nov. 1948.
- NEEFE (J.R.). — *Med. Clin. North. Am.*, **30**, 1407-1443, nov. 1946.
- NEEFE (J.R.) et STOKES (J.Jr). — *J.A.M.A.*, **128**, 1063-1075, 11 août 1945.
- NEEFE (J.R.), STOKES (J.Jr) et GELLIS (S.S.). — *Am. J. Med. Soc.*, **210**, 561-575, nov. 1945.
- NEEFE (J.R.), STOKES (J.Jr) et REINHOLD (J.G.). — *Am. J. M. Sc.*, **210**, 29-32, juill. 1945.
- OLIPHANT (J.W.), GILLIAM (A.G.) et LARSON (C.L.). — *Pub. Health. Rep.*, **58**, 1233-1242, 13 août 1943.
- PAUL (J.R.), HAVENS (W.P.), SABIN (A.B.) et PHILIP (C.B.). — *J.A. M.A.*, **128**, 911-915, 28 juill. 1945.
- PÉLISSIER (A.) et LUMARET (R.). — *Bull. Soc. Path. Exo.*, 42-52, 1949,

- PIARD (A.). — *Suppl. Paris. Méd.* **2**, 42-44, mars-avril 1949.
- PROPERT (A.S.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 677-678, 24 sept. 1948.
- SAWYER (W.A.), MAYER (K.F.). — *Amer. J. Hyg.*, **40**, 90-102, juill. 1944.
- SCHAEFFER (M.) et MUCKENFUSS (R.S.) Exper. Polio. — *New-York. Nat. Foundation For infantile paralysis*, 1949.
- SCHEINBERG (I.H.), KINNEY (T.D.) et JANEWAY (C.A.). — *J.A.M.A.*, **134**, 841-848, 5 juill. 1947.
- SPURLING (N.), SHONE (J.) et VAUGHAN (J.). — *Brit. Med. J.*, **2**, 409-412, 21 sept. 1946.
- STOKES (J.G.Jr) et NEEFE (J.R.). — *J.A.M.A.*, **127**, 144-145, 20 janv. 1945.
- STOKES (J.Jr), BLANCHARD (M.), etc. — *J.A.M.A.*, **138**, 336-341, 2 oct. 1948.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
CHAPITRE PREMIER	
Historique des ictères par inoculation thérapeutique	9
— Ictères sériques homologues	10
— Ictères de la seringue	12
CHAPITRE II	
Les faits	17
— Observations cliniques	17
— Étude histologique	21
CHAPITRE III	
Interprétation des faits	29
— La streptomycine est-elle toxique pour le foie ?	31
— Arguments en faveur de la nature infectieuse	34
— Mécanisme de l'infection	38
CHAPITRE IV	
Rapports avec l'hépatite épidémique	45
— Étude de la période d'incubation	46
— Étude de la répartition du virus et de la durée de contagiosité	50
— Étude du mode de transmission	53
— Étude de l'immunité croisée	56
CHAPITRE V	
Conclusion et Prévention	63
Bibliographie	67



SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

L'Ictère de la Streptomycothérapie

par

Jean DESFOUR

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 11 Mars 1950

Le Professeur :

R. JANBON.

Vu :

Montpellier, le 13 Mars 1950

le Doyen :

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 15 Mars 1950

le Recteur :

GUILLON.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

